

University of Groningen

De synthese van een procatenaan

Doornbos, Tamme

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1966

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Doornbos, T. (1966). *De synthese van een procatenaan*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DE SYNTHESE VAN EEN PROCATENAAN

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

DE SYNTHESE VAN EEN
PROCATENAAN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN HET DOCTORAAT
IN DE WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS MR. E. H. S'JACOB,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 14 OKTOBER 1966
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

TAMME DOORNBOS
GEBOREN TE MEPPEL

1966

N.V. DIJKSTRA'S DRUKKERIJ V/H BOEKDRUKKERIJ GEBROEDERS HOITSEMA
GRONINGEN

PROMOTOR: PROF. DR. J. STRATING

Aan mijn ouders

Aan Martje en Gertruud

Aan allen die aan de totstandkoming van dit proefschrift hebben
medegewerkt betuig ik mijn dank.

Aan verontschuldigingen ontbreekt het den chemicus niet bij zijn vele mislukkingen. Een mathematicus heeft afgedaan met de quadratuur van den cirkel, zoodra hij de onmogelijkheid bewijst. Een chemicus kent een soortgelijk bewijs niet; hij blijft in de duisternis tasten en dolen.

H. J. Backer ¹

INHOUD

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

1.1.	Chemische topologie	2
1.2.	Nomenclatuur van catenanen	4
1.3.	Stereochemie van catenanen	4
1.4.	Chemische en fysische eigenschappen van catenanen.	6

HOOFDSTUK 2

ALGEMENE SYNTHESMOGELIJKHEDEN VOOR CATENANEN

2.1.	Literatuuroverzicht van mogelijke catenaansyntheses.	8
2.2.	Overwegingen van de keuze der te volgen methode . .	14
2.3.	Synthese van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen en 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen	18
2.4.	Experimenteel gedeelte	19

HOOFDSTUK 3

DIANSAVERBINDINGEN

3.1.	Inleiding	30
3.2.	Synthese van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (66b).	32
3.2.1.	Synthese van N,N'-bis(10-broomdecyl)-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (74b)	32
3.2.2.	Verbreking van de S-N binding in sulfonamiden . . .	34
3.3.	Beschouwingen over de synthese van macrocyclische verbindingen	35
3.4.	Pogingen tot omzetting van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (66b) in N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (57b)	38
3.5.	Synthese van diansaverbindingen via monoansaverbindingen	39
3.6.	Reductie van amiden tot aminen	41
3.7.	Synthese van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) via N,N-bis(10-broomdecyl)-2,5-dimethoxyaniline	43
3.8.	Experimenteel gedeelte	44

3.8.1. Algemene opmerkingen	44
3.8.2. Uitgangsstoffen en modelstoffen voor de synthese van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroomben- zeen (66b)	47
3.8.3. Pogingen tot omzetting van N,N'-bis(10-broomdecyl)- 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (66b) in N,N':N,N'- bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (57b)	58
3.8.4. Monoansaverbindingen	58
3.8.5. Diansaverbindingen en modelstoffen	66

HOOFDSTUK 4

SYNTHESE EN EIGENSCHAPPEN VAN EEN PROCATENAAN

4.1. Synthese van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-di- amino-2,5-dihydroxybenzeen (57e) en modelstoffen . .	74
4.2. O-Alkylering van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4- diamino-2,5-dihydroxybenzeen (57e) en van N,N,N', N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e)	75
4.3. Synthese van een procatenaan	79
4.4. Stereochemie van diansaverbindingen en van het pro- catenaan N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diamino- hydrochinon heneicosamethyleenether (98)	82
4.5. Pogingen tot omzetting van het procatenaan N,N':N, N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon henei- cosamethyleenether (98) in een catenaan	85
4.6. Experimenteel gedeelte.	87
4.6.1. Synthese van modelstoffen en ethersplitsingen	87
4.6.2. O-Alkyleringen en synthese van N,N,N',N'-tetraethyl- 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen	93
4.6.3. Cyclisatiereacties en synthese van N,N':N,N'-bis (decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon henei- cosamethyleenether (98) en modelstoffen	102
4.6.4. Quaternaire ammoniumzouten en verbreking van N-C _{aryl} bindingen	108
Summary	114
Literatuur	117

HOOFDSTUK I

INLEIDING

In verbindingen, bestaande uit twee of meer ringen, kunnen de cycli op verschillende wijzen aan elkaar gekoppeld zijn. Hebben naburige ringen geen atomen gemeenschappelijk, dan kunnen we nog twee gevallen onderscheiden:

1. de ringen zijn door een chemische binding aan elkaar verbonden;
2. de ringen zijn niet door een chemische maar door een „mechanische” binding aan elkaar gekoppeld.

Tot het laatste geval behoren systemen waarvan de ringen als schakels van een ketting in elkaar grijpen. Figuur 1 geeft schematisch het meest eenvoudige systeem weer.



Door WASSERMAN² werd de naam catenanen* voorgesteld voor systemen zoals 1. Behalve deze naam worden ook gebruikt de uitdrukkingen „interlocking rings”^{2,3} en „sich umfassende Ringe”⁴ of „in einander verhängte Ringe”⁵.

Wij verstaan onder catenanen of schakelverbindingen, behalve de systemen, weergegeven door figuur 1, ook alle verbindingen die bestaan uit drie of meer ringen welke op dezelfde wijze in elkaar grijpen als de ringen in systeem 1. Volgens deze definitie behoren „Borrromeïsche” ringsystemen^{6,7} dus niet tot de catenanen (figuur 2). Catenanen die bestaan uit twee ringen betitelen wij als monocatenanen.

Het doel van het onderzoek was de bereiding van een verbinding van het type 1. Een deel van het onderzoek is in dit proefschrift beschreven. Wij zijn er niet in geslaagd de synthese van een catenaan te verwezenlijken. De laatste stap van het reactieschema voor de bereiding van een dergelijke stof, nl. de omzetting van een ver-

* Latijn, catena, schakel, ketting.

binding – die wij een procatenaan hebben genoemd – in een catenaan, mislukte. In het beginstadium van dit onderzoek was de synthese van catenanen nog niet beschreven.

FRISCH en WASSERMAN hebben in 1961 in een publicatie⁶ over chemische topologie een overzicht gegeven van de literatuur die betrekking heeft op catenanen. Hieruit blijkt dat WILLSTÄTTER in de periode 1906–1912 op een colloquium schakelmoleculen in discussie heeft gebracht. Door BACKER¹ is in een rede de vraag over de mogelijkheid van het bestaan van catenanen naar voren gebracht. Blijkbaar is een aantal chemici door catenanen gefascineerd, zowel wat betreft hun synthese als hun te verwachten gedrag.

MARK⁸ en FRISCH, MARTIN en MARK⁹ meenden verschillende eigenschappen van polysiloxanen te kunnen verklaren door aan te nemen dat deze polymeren voor een groot deel kunnen bestaan uit schakelmoleculen, opgebouwd uit een groot aantal ringen. PATAT en DERST⁵ concludeerden op grond van de kinetiek van de depolymerisatie van polymeer fosfornitridechloride, dat deze polymeren bestaan uit „statistisch in einander verhängte Ringe”. FRISCH en WASSERMAN⁶ hebben echter terecht critiek geleverd op de conclusie van beide groepen onderzoekers.

Van verschillende polymeren is bekend dat deze grote ringvormige moleculen bevatten. Zo is in extracten van polycaprolactam o.a. het cyclische nonameer aangetoond¹⁰ en in extracten van nylon-66 het cyclische tetrameer^{10,11}. Ook in polysiloxanen kunnen macrocyclische verbindingen voorkomen^{12,13}. FRISCH en WASSERMAN opperden de mogelijkheid dat in deze polymeren ook catenanen voorkomen.

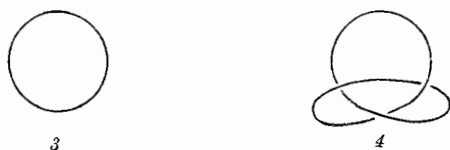
1.1. Chemische topologie

De structuur van een verbinding wordt meestal beschreven door weer te geven:

- a. de volgorde waarin de atomen met elkaar zijn verbonden;
- b. de aard van de bindingen tussen de atomen;
- c. de configuratie om asymmetrische atomen en starre centra als dubbele bindingen;
- d. de conformatie.

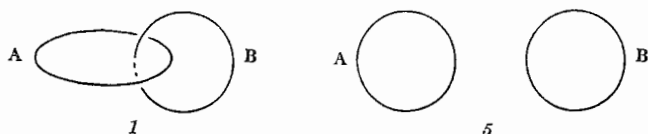
Stoffen die wat a, b en c betreft identiek zijn en niet door rotatie om enkelvoudige bindingen of door verandering – hoe extreem ook – van valentiehoeken en bindingslengten in elkaar kunnen overgaan,

doch uitsluitend door verbreking, en opnieuw vorming, van één of meer bindingen, worden door FRISCH en WASSERMAN⁶ topologische* isomeren genoemd. Deze auteurs geven hiervan een aantal voorbeelden. De eenvoudigste zijn die, welke zouden kunnen optreden bij grote ringvormige moleculen^{6,14}.



Behalve de „gewone” ring 3 kan, wanneer de cyclus groot genoeg is (bij cycloalkanen meer dan 50 koolstofatomen), ook b.v. de „trefoil knot” 4 bestaan.

Een tweede voorbeeld van topologische isomerie is schematisch weergegeven door de figuren 1 en 5.



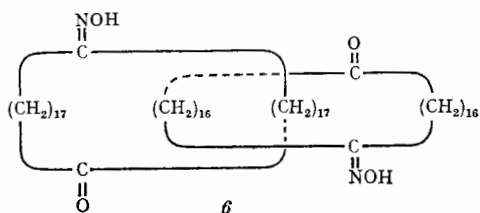
Uit molecuulmodellen blijkt dat, indien A en B cycloalkanen zijn, de ringen elk uit ca. 20 of meer koolstofatomen moeten bestaan om het systeem 1 mogelijk te doen zijn. Ofschoon een verbinding, schematisch weergegeven door figuur 1, bestaat uit twee stel atomen, ieder stel afzonderlijk voldoende aan de definitie van een molecule en geen atoom van ring A chemisch gebonden is aan een atoom van ring B, is toch het verbreken van een binding nodig om de twee ringen van elkaar te scheiden. FRISCH en WASSERMAN⁶ spreken van een „topologische binding” tussen beide ringen.

* Twee figuren heten topologisch equivalent, indien de ene figuur één-éénduidig (bijtief) en continu op de andere figuur kan worden afgebeeld. Let men op de figuren 3 en 4, dan ziet men gemakkelijk in dat deze topologisch equivalent zijn. Hetzelfde is het geval met de figuren 1 en 5. Het essentiële onderscheid tussen de figuren 3 en 4, resp. 1 en 5 is de ligging (inbedding) in de ruimte. Men kan niet de ene figuur met de omgevende ruimte één-éénduidig en continu afbeelden op de andere figuur met de omgevende ruimte. In plaats van te spreken over topologische isomerie, ware het beter hier te spreken van inbeddingsisomerie.

1.2. Nomenclatuur van catenanen

Wij beperken ons in dit hoofdstuk verder tot catenanen, bestaande uit twee ringen.

Door KOHLER en DIETERICH¹⁵ is voorgesteld de naam van een catenaan te vormen uit de namen van de ringen afzonderlijk met het tussenvoegsel cum. FRISCH en WASSERMAN⁶ geven de term 34,34-catenaan voor een schakelverbinding waarvan de ringen elk uit 34 koolstofatomen bestaan. In een artikel over absolute configuratie en chemische topologie gebruikt TAUBER⁷ een uitbreiding van deze laatste naamgeving. Aan het catenaan **6** werd door hem



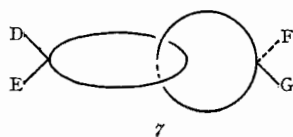
de naam [36,34]-catenan-1,19,1',18'-tetraon-1,1'-dioxim gegeven. De nomenclatuur, door TAUBER gebruikt, kan gemakkelijk aanleiding geven tot verwarring. Wij stellen daarom voor die van KOHLER en DIETERICH te handhaven, maar de naam te laten voorafgaan door de term catenaan. Indien we de ring met het grootste aantal atomen in de ring het eerst noemen, wordt de naam van **6** dus: catenaan cyclohexatriacontaan-1,19-dion-1-oxim cum cyclotetra- triacontaan-1,18-dion-1-oxim.

1.3. Stereochemie van catenanen

We behandelen hier alleen enkele aspecten van de stereochemie van mono-catenanen en laten buiten beschouwing al die gevallen waarin één of beide ringen dubbel of meervoudig gewonden zijn of voorkomen als ringen met één of meer knopen in de keten^{6,7,14}.

Mono-catenanen, bestaande uit twee cycloalkaanringen zonder substituenten, vertonen geen bijzondere stereochemie. Deze verbindingen zijn tot dekking te brengen met hun spiegelbeeld. Hetzelfde is het geval wanneer één van de ringen één substituent heeft, of één der ringen twee substituenten heeft aan hetzelfde koolstof- atoom.

Beschouwen we het algemene geval 7, waarin de substituenten D en E, resp. F en G aan hetzelfde koolstofatoom zijn gebonden, dan zien we dat alleen optische activiteit kan optreden als $D \neq E$ en $F \neq G$.

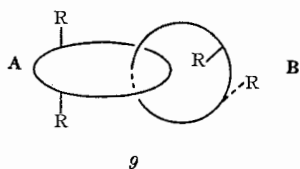
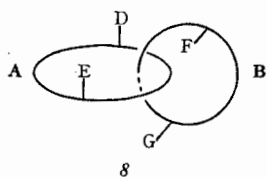


Bij allenen en spiranen zijn dezelfde voorwaarden voor enantio-merie noodzakelijk. Er zijn meer punten van overeenkomst tussen de stereochemie van catenanen enerzijds en allenen en spiranen anderzijds.

TAUBER⁷ heeft de Cahn-Ingold-Prelog-regels¹⁶ voor het aangeven van de configuratie van dissymmetrische moleculen zodanig uitgebreid, dat deze ook kunnen worden toegepast op catenanen en cycli met knopen in de keten.

Van de mono-catenanen met twee substituenten aan verschillende atomen van elke ring, behandelen we slechts enkele voorbeelden.

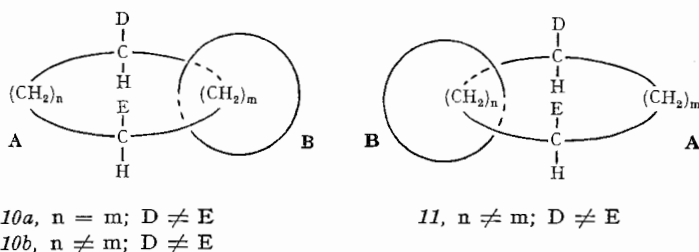
Door na te gaan welke symmetrie-elementen de gesubstitueerde ringen A en B gemeenschappelijk hebben, is gemakkelijk in te zien wanneer optische activiteit kan optreden*. Er zijn gevallen te bedenken waarbij geen der gesubstitueerde ringen afzonderlijk, dissymmetrisch is en het catenaan wel, en ook voorbeelden waarbij het omgekeerde het geval is. Figuur 8 geeft schematisch een catenaan weer bestaande uit de ring A, met substituenten D en E, en de cyclus B, met substituenten F en G. De ringen en de plaatsen van de substituenten zijn hier zodanig gedacht dat elke gesubstitueerde ring afzonderlijk, één symmetrievlak heeft ($D \neq E$; $F \neq G$).



* FRISCH en WASSERMAN⁶ stellen ten onrechte, dat een catenaan, waarvan elke ring twee substituenten heeft, bestaat uit een paar enantiomorphe vormen.

De symmetrievlakken van beide ringen vallen niet samen, zodat catenanen van dit type optische activiteit zullen vertonen. Een voorbeeld van het geval waarbij de gesubstitueerde ringen A en B afzonderlijk, dissymmetrisch zijn en het catenaan zelf niet, is weergegeven in figuur 9. De gesubstitueerde ringen A en B zijn spiegelbeelden van elkaar. Figuur 9 stelt een soort meso-vorm voor; er is een viertallige spiegelas aanwezig.

Complicaties kunnen optreden wanneer één of beide ringen zo klein zijn dat ze om geen der substituenten van de andere ring heen kunnen schuiven. Als in de verbinding, schematisch weergegeven door figuur 10a, ring B klein genoeg is, dan kan de verbinding niet meer tot dekking gebracht worden met zijn spiegelbeeld.



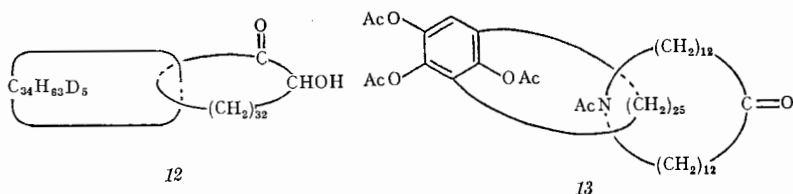
Indien $n \neq m$ zijn er meer stereo-isomeren mogelijk, waarvan er twee zijn weergegeven door de formules 10b en 11.

1.4. Chemische en fysische eigenschappen van catenanen

FRISCH en WASSERMAN⁶ hebben zich gewaagd aan een voorspelling van enkele eigenschappen van catenanen. Deze auteurs veronderstellen dat alleen een beduidend verschil in chemische eigenschappen tussen 1 en 5 zal optreden indien de ringen van 1 en 5 relatief klein zijn. In dat geval zal de reactiviteit van het catenaan 1, t.o.v. externe reagentia, vergeleken met de reactiviteit van het topologisch isomeer 5, anders kunnen zijn. De topologische binding tussen de ringen A en B van catenaan 1 zal tevens invloed hebben op trans-annulaire en bi-annulaire reacties. Bij zeer grote ringen (bijv. elke ring bestaande uit 60 atomen) zullen de verschillen in chemische eigenschappen tussen 1 en 5 waarschijnlijk slechts gering zijn. Grote invloed is te verwachten op fysische eigenschappen als optische rotatie (zie § 1.3), viscositeit, smeltpunt (en kookpunt).

FRISCH en WASSERMAN⁶ komen op grond van enkele berekeningen tot de conclusie dat de overgang van een catenaan *1*, bestaande uit cycloalkaanringen, in het topologisch isomeer *5* een buitengewoon langzaam verlopende reactie moet zijn.

Van de stof waaraan WASSERMAN^{2,17} de structuur *12* heeft toegerekend zijn enkele infrarood-absorptiebanden bekend. De verbinding is als een olie geïsoleerd.



Van het catenaan *13*, gesynthetiseerd door SCHILL en LÜTTRINGHAUS¹⁸, zijn verschillende derivaten bereid. De ultraviolet- en infrarood-absorptiespectra van deze verbindingen vertonen geen bijzonderheden die wijzen op invloed van de „topologische binding” tussen beide ringen, op deze spectra. Door deze auteurs werd het molecuulgewicht van *13* bepaald door isotherme destillatie. De waarden, hierbij gevonden (960 en 995), komen vrij goed overeen met het voor het catenaan *13* berekende molecuulgewicht (1022.6).

In het aan KOHLER en DIETERICH verleende patent¹⁵, waarvan de inhoud bleek te berusten op een levendige fantasie¹⁹, zijn enkele toepassingsmogelijkheden van catenanen genoemd.

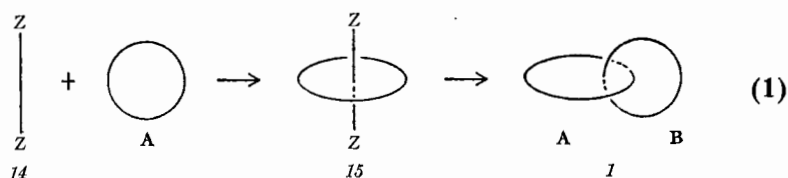
ALGEMENE SYNTHESEMOGELIJKHEDEN VOOR
CATENANEN

2.1. Literatuuroverzicht van mogelijke catenaansyntheses

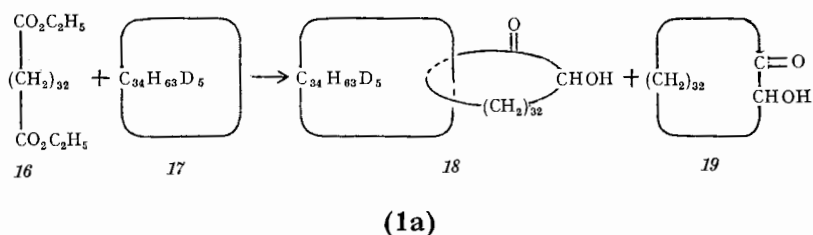
In de literatuur zijn de laatste jaren verschillende mogelijkheden aangegeven volgens welke catenanen, in principe, kunnen worden gesynthetiseerd. Wij geven een overzicht van deze methoden en van het experimentele werk, dat voornamelijk door LÜTTRINGHAUS en medewerkers op dit gebied is uitgevoerd.

Figuur 14 stelt een verbinding voor, bestaande uit een lange keten met aan de uiteinden hiervan groepen Z, die zodanig met elkaar kunnen reageren, dat een ringvormig molecule B ontstaat. Indien de keten lang genoeg is, bestaat de mogelijkheid dat er bij zo'n cyclisatiereactie ook wat van een catenaan wordt gevormd. Om intermoleculaire reacties te vermijden worden cyclisatiereacties, waarbij grote ringen ontstaan, meestal uitgevoerd in grote verdunning. De waarschijnlijkheid, dat bij zo'n ringsluitingsreactie een redelijke hoeveelheid catenaan ontstaat zal dus slechts gering kunnen zijn.

Meer kans op succes zal een synthese bieden waarbij in het begin van de reactie reeds een macrocyclische verbinding A, bij voorkeur in hoge concentratie, aanwezig is. Een dergelijke synthese is schematisch weergegeven door vergelijking 1.



WASSERMAN² werkte volgens dit principe toen hij de di-ester 16 onderwierp aan een acyloïnecondensatie in een 1:1 mengsel van xyleen



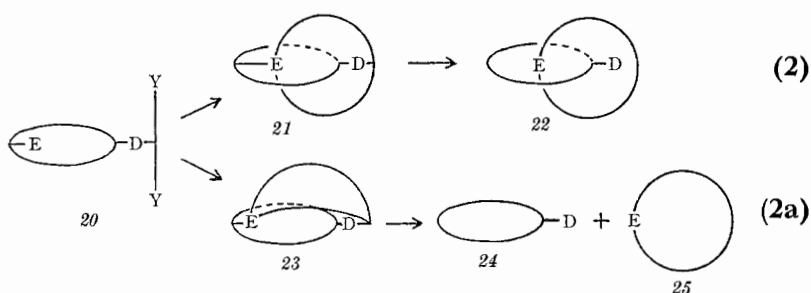
en gedeeltelijk gedeutereerd cyclotetatriacontaan (vergelijking 1a). Uit het reactiemengsel werd de koolwaterstof 17 verwijderd door chromatografie. Het resterende deel van het reactieproduct zou bestaan uit een mengsel van het catenaan 18 en het α -ketol 19. Infrarood-absorptiebanden bij 2105, 2160 en 2200 cm^{-1} , toegeschreven aan C-D rekvibraties, wijzen op het voorkomen van catenaan 18 in dit reactieproduct. Door oxidatie van dit mengsel kon WASSERMAN behalve dotriacontaan-1,32-dicarbonzuur ook verbinding 17 isoleren. Scheiding van het mengsel van 18 en 19 leverde een kleine hoeveelheid olie (opbrengst 0.0001 % berekend op de „precursor” van de C_{34} ring) die zou bestaan uit het catenaan 18.

LÜTTRINGHAUS en medewerkers⁴ hadden geen succes met hun poging een catenaan te synthetiseren via schema 1. Ze gingen hierbij uit van een insluitverbinding, waaraan zij aanvankelijk de structuur, schematisch weergegeven door figuur 15, toekenden. Als cyclus fungeerde in hun experimenten α -dextrine en als te cycliseren verbinding het dithiol $p\text{-C}_6\text{H}_4[\text{O}(\text{CH}_2)_{10}\text{SH}]_2$. Het door oxidatie van het dithiol verwachte cyclische disulfide werd bij deze reactie niet gevormd.

Uit de resultaten van bovengenoemd werk van WASSERMAN en LÜTTRINGHAUS *et al.* hebben wij de conclusie getrokken, dat synthese van catenananen via dit soort methoden weinig aantrekkelijk is.

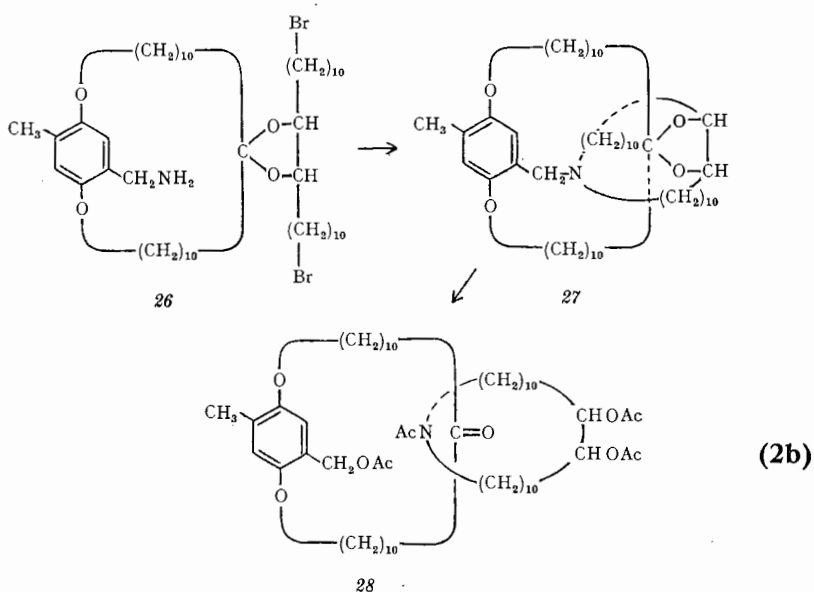
In de volgende schema's stelt E een atoom of groep voor welke in reactie kan treden met een functie Y onder vorming van een cyclus. Verbreking van bepaalde bindingen, uitgaande van de daartoe geschikte atomen of groepen D en E, kan in het laatste stadium van de syntheses een catenaan leveren.

Een schema voor de opbouw van een catenaan volgens een sterisch gericht principe is weergegeven in reactievergelijking 2.

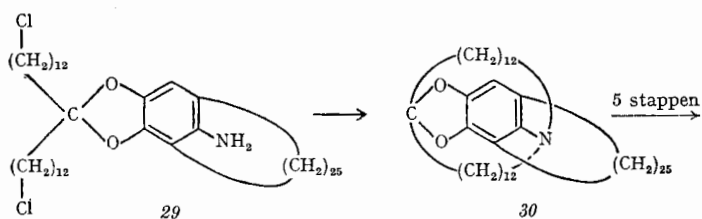


Indien de reactie verloopt via vgl. **2a** wordt verbinding **23** gevormd; uit deze laatste verbinding kan geen catenaan ontstaan.

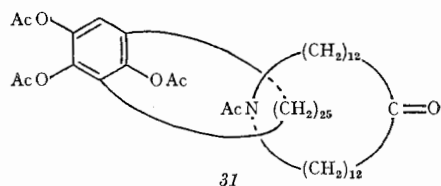
LÜTTRINGHAUS en LINKE²⁰ zijn er niet in geslaagd dit principe te verwezenlijken volgens vgl. **2b**.



De stereochemie van verbinding **26** is van dien aard dat de uitwijkreactie volgens vgl. **2a** hier veel waarschijnlijker is dan de vorming van het catenaan. Door een goede keuze van de te cycliseren stof zijn SCHILL en LÜTTRINGHAUS¹⁸ er in geslaagd volgens een variant van principe **2** een catenaan te synthetiseren (vgl. **2c**).

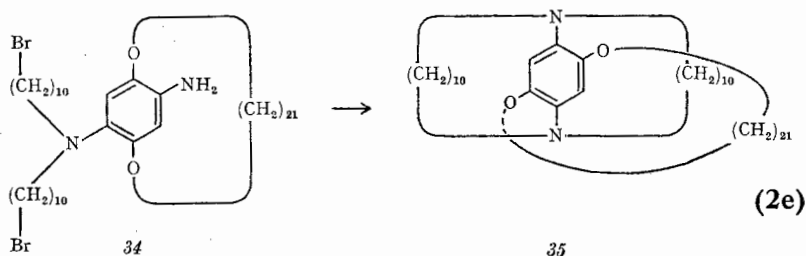
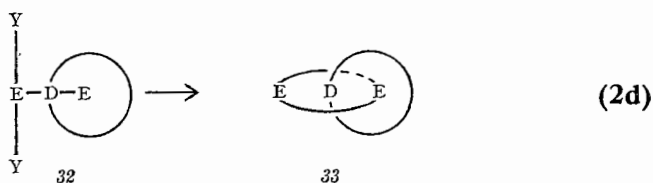


(2c)



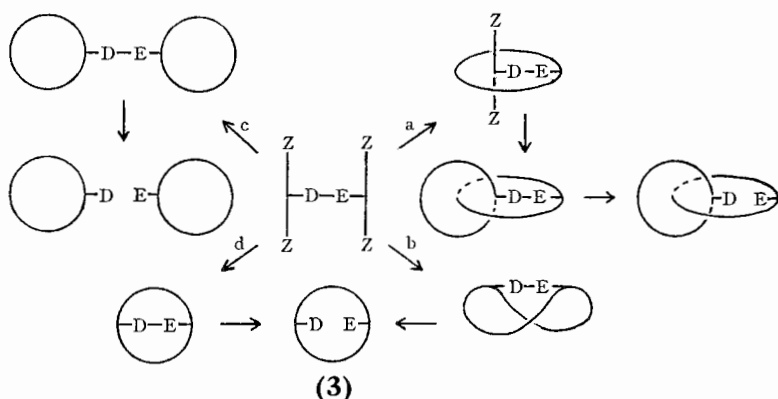
Uit molecuulmodellen blijkt dat de nevenreactie die zou leiden tot een verbinding met beide $-(\text{CH}_2)_{12}-$ ketens aan dezelfde kant van de benzeenkern, waaruit geen catenaan kan ontstaan, vrijwel is uitgesloten.

Volgens een variant (2d) van principe 2 is door SCHILL²¹ de catenaan-„precursor” 35 bereid (vgl. 2e).

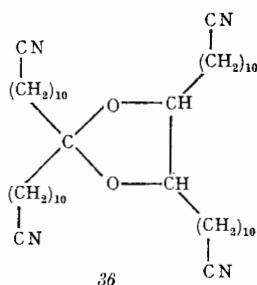


De laatste verbinding is door ons eveneens, maar op een andere manier verkregen.

Merkwaardig genoeg werd door LÜTTRINGHAUS en SCHILL ook een poging ondernomen om een catenaan te synthetiseren via schema 3.



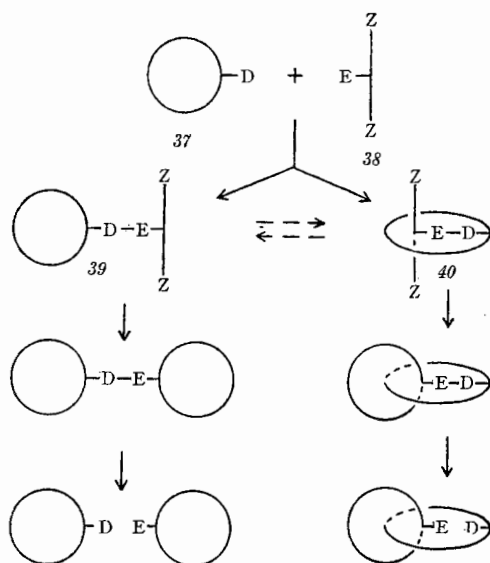
Het is echter veel waarschijnlijker dat hierbij producten worden gevormd via de reacties b, c en d dan via a. De cyclisatie van het tetra-nitril **36** leidde dan ook niet tot het gewenste product²².



SCHILL heeft eveneens geprobeerd een catenaan te maken volgens een variant van principe 3. Hierbij werd uitgegaan van twee componenten, schematisch weergegeven door de figuren 37 en 38. Het zal ongetwijfeld zeer moeilijk zijn verbindingen te bedenken waarbij in plaats van het extra-annulaire product **39** de intra-annulaire verbinding **40** ontstaat*. De ervaringen van SCHILL⁴ met deze methode zijn dan ook niet gunstig geweest.

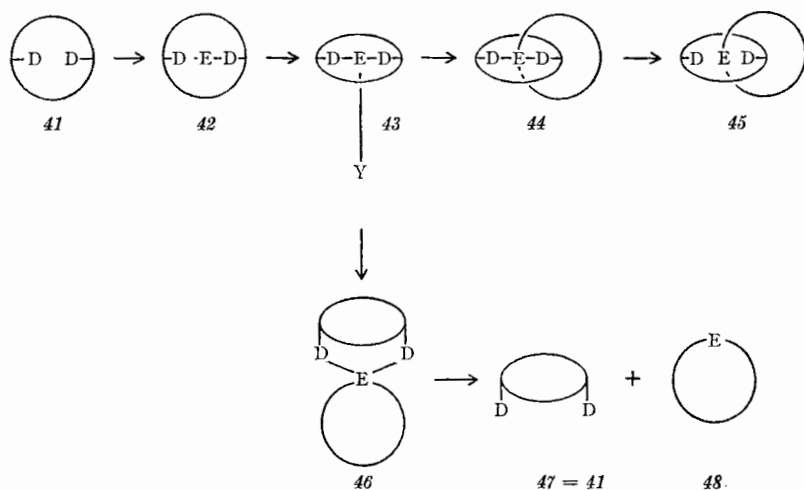
Meer belovend lijkt schema 4. De grote ring in de uitgangsstof **41** moet hierbij intra-annulair „overbrugd” worden door de groe-

* De termen intra- en extra-annulair zijn ingevoerd door LÜTTRINGHAUS en medewerkers⁴.



3a)

pering —D—E—D— . Bij een minder goede keuze van verbinding **42** kan het extra-annulaire product **46** ontstaan.

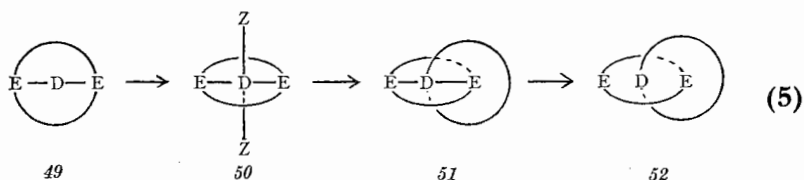


(4)

PRINZBACH⁴ heeft geprobeerd macrocyclische diolen (**41**; $\text{D} = \text{OH}$) om te zetten in verbindingen van het type **42** ($\text{—D—E—D—} = \text{—O—CO—CR}_2\text{—CO—O—}$).

KOHLER en DIETERICH hebben in hun sensatieverwekkend patent¹⁵ de synthese van een catenaan beschreven op ongeveer dezelfde wijze als is weergegeven in schema 4.

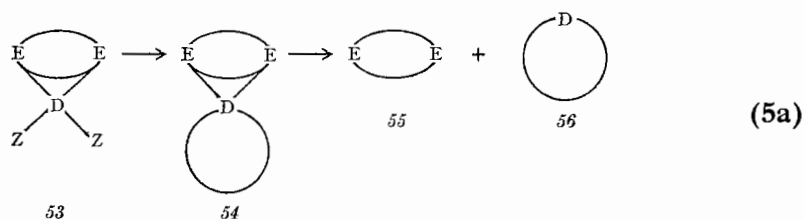
Op al de aangegeven principes kunnen variaties worden aangebracht. Wij hebben geprobeerd catenanen te synthetiseren volgens schema 5.



FRISCH en WASSERMAN⁶ hebben naar voren gebracht dat het in principe ook mogelijk moet zijn catenanen en ringen met knopen in de keten te synthetiseren, uitgaande van Möbius-ringen.

2.2. Overwegingen van de keuze der te volgen methode

Bij het begin van het onderzoek gingen onze gedachten uit naar een verbinding, schematisch weergegeven door figuur 50. Volgens schema 5 kan uit een verbinding van dit type een catenaan worden gevormd. Worden dezelfde reacties uitgevoerd met het extra-annulaire isomeer 53, dan resulteren de „losse” ringen 55 en 56:

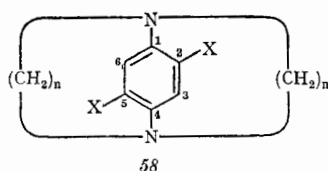
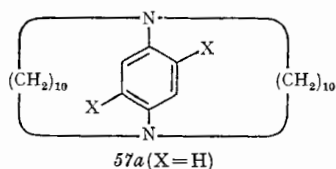


De vorming van 53 kan worden vermeden door voor D en E sterisch geschikte atomen of groepen te kiezen en door een juiste keuze van de ringgrootte in verbinding 50. Bij voorkeur moet het vlak door de bindingen, uitgaande van atoom (of groep) D, loodrecht staan op het vlak door de bindingen uitgaande van de atomen (of groepen) E.

Door LÜTTRINGHAUS en SIMON²³ is in 1945 de synthese beschreven van de diansaverbinding* 57a. De grote ring, bestaande uit twintig

* Latijn: ansa = hengel.

koolstofatomen en twee stikstofatomen, kan ruwweg gesproken in één vlak liggen. Uit een molecuulmodel blijkt dat de benzeenkern in dit zelfde vlak kan liggen. Indien aan de benzeenring één of meer voldoende grote substituenten verbonden zijn, dan is de conformatie waarbij het gehele molecule vrijwel vlak is, uitgesloten.



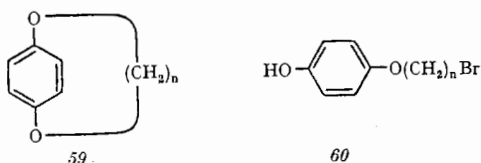
Formule 58 geeft een diansaverbinding weer met substituenten op de plaatsen 2 en 5 van de benzeenring.

Met behulp van Stuart-Briegleb-modellen* hebben we nagegaan wat de meest geschikte waarde voor n is om de vorming van extra-annulaire verbindingen te vermijden. Voor X werd genomen OH, OCH_3 en Br.

- a. $n = 10$, $X = \text{OH}$ of $X = \text{OCH}_3$; in beide gevallen is zowel de intra- als de extra-annulaire vorm mogelijk. Deze vormen kunnen in een model niet in elkaar overgaan. De intra-annulaire vorm is sterisch gunstiger dan de extra-annulaire.
- b. $n = 10$, $X = \text{Br}$, alleen de intra-annulaire vorm kan worden geconstrueerd.
- c. $n = 12$, $X = \text{OH}$ of $X = \text{OCH}_3$. Beide vormen zijn mogelijk; in een model kunnen de twee configuraties net niet in elkaar overgaan.
- d. $n = 12$, $X = \text{Br}$. De intra-annulaire configuratie is sterisch veel aantrekkelijker dan de extra-annulaire; overgang van de ene vorm in de andere is niet mogelijk.
- e. $n = 9$, $X = \text{OH}$, $X = \text{OCH}_3$ of $X = \text{Br}$. Alleen de intra-annulaire vorm is mogelijk.
- f. $n = 8$, $X = \text{OH}$, $X = \text{OCH}_3$ of $X = \text{Br}$. In deze gevallen kan alleen de intra-annulaire vorm worden geconstrueerd; vooral voor $X = \text{Br}$ zal er veel sterische hindering optreden.

* Gebruik werd gemaakt van Stuart-Briegleb-modellen van de firma E. Leybold's Nachfolger, Köln-Bayenthal. Wij hechten bij grote moleculen als 58 minder waarde aan deze atoommodellen dan LÜTTRINGHAUS en EYRING²⁴. De betrouwbaarheid van deze modellen vermindert sterk door slijtage t.g.v. veelvuldig gebruik.

LÜTTRINGHAUS en medewerkers²⁴ hebben dioxo-paracyclofanen van het type 59 gesynthetiseerd door cyclisatie van de verbindingen 60.

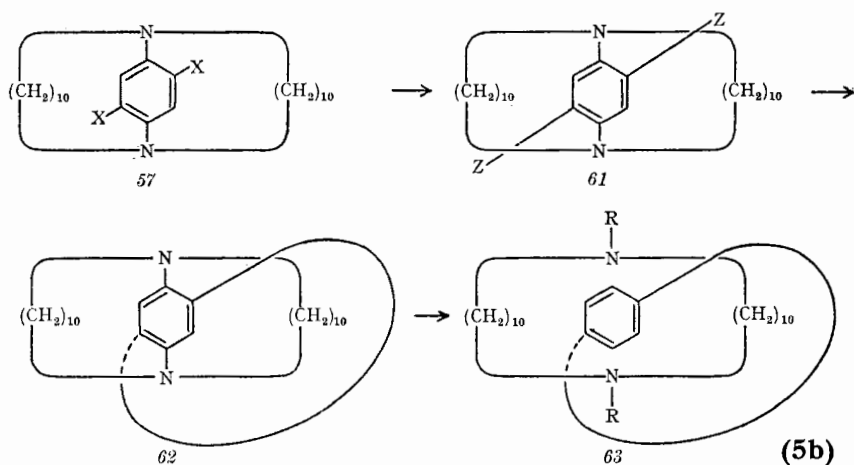


De opbrengsten van deze cyclisaties zijn weergegeven in onderstaande tabel:

$n = 10$,	opbrengst 79 %
$n = 9$,	opbrengst 43 %
$n = 8$,	opbrengst 18 %
$n = 7$,	opbrengst 0 %

Omdat bij de synthese van de diansaverbindingen van het type 58 twee cyclisaties moeten worden uitgevoerd, hebben we, om te lage opbrengsten te vermijden, afgezien van $n = 8$ of $n = 9$ en hebben we ons beperkt tot $n = 10$, hoewel het gevaar dan bestaat dat voor $X = \text{OH}$ of OCH_3 de extra-annulaire vorm ontstaat.

Het lag aanvankelijk in onze bedoeling in de verbinding 57a, gesynthetiseerd door LÜTTRINGHAUS en SIMON²³, op de plaatsen 2 en 5 een substituent in te voeren, deze substituenten indien nodig te verlengen, de uiteinden van de lange ketens met elkaar te verbinden, waarna het verbreken van de bindingen tussen de N-atomen en de benzeenring een catenaan kan geven (vgl. 5b).



Een catenaan-, „precursor” van het type **62** zou ook kunnen worden gesynthetiseerd door eerst de grote ring te maken en daarna de twee $-(CH_2)_{10}-$ hengsels aan te brengen (principe **2d**, § 2.1). Wij hebben deze weg niet gevolgd omdat wij vreesden dat op deze wijze het extra-annulaire product gemakkelijker zou ontstaan dan via de reacties weergegeven in vgl. **5b**. Bovendien verwachtten wij dat cyclisaties volgens schema **2d** een lage opbrengst zouden geven.

Tijdens dit onderzoek heeft SCHILL²¹ de bereiding van een catenaan-, „precursor” **35** volgens dit principe (**2d**) gepubliceerd (vgl. **2e**). De verbinding van SCHILL bleek identiek met de door ons gemaakte stof. SCHILL's opbrengst aan verbinding **35** (vgl. **2e**) was veel lager dan de opbrengst van een, in dezelfde publicatie vermelde, soortgelijke synthese van een diansaverbinding waarbij de grote ring niet aanwezig was.

De keuze van de substituenten X is hier vrij beperkt. Bij de invoering van de substituenten X mogen geen reagentia worden gebruikt welke oxiderend kunnen werken, omdat p-diaminobenzeenderivaten gemakkelijk worden geoxideerd²⁵. Substituenten X waarin een N-atoom aan de benzeenkern is gebonden, moeten worden vermeden, evenals de substituenten $X = CH_2OR$, $X = CH_2-NHR$ of substituenten waarin een zwavelatoom voorkomt, omdat in al deze gevallen moeilijkheden zijn te verwachten bij het selectief doorbreken van de N-aryl bindingen in de laatste fase.

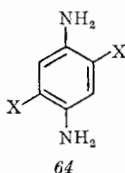
Als een van de weinige mogelijkheden bleef over de Friedel-Crafts acylering van de diansaverbinding **57a**. Er zijn slechts weinig Friedel-Crafts acyleringen van aromatische aminen bekend²⁶; voor zover aromatische aminen in de kern worden geacyleerd zijn de opbrengsten meestal erg laag. We slaagden er niet in de modelstof N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzeen te acyleren met acetylchloride of sebazinezure monoethylester chloride. Wel kon uit N,N-diethylaniline door Friedel-Crafts acylering in slechte opbrengst p-N,N-diethylaminoacetofenon worden verkregen.

Meer is bekend omtrent kernacylering van N-acylanilinederivaten²⁶. Het gelukte ons echter niet N,N'-diacetyl-p-diaminobenzeen te laten reageren met acetylchloride o.i.v. aluminiumchloride.

Omdat het, zoals uit het voorgaande blijkt, weinig aantrekkelijk lijkt verbindingen van het type **58** ($n = 10$) te synthetiseren uit de diansaverbinding **57a**, besloten we de synthese van in de kern gesubstitueerde diansaverbindingen uit te voeren via op de plaatsen 2 en 5 gesubstitueerde 1,4-diaminobenzeenderivaten.

2.3. Synthese van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen en 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen

LÜTTRINGHAUS en SIMON²³ zijn bij één der syntheses van de diansa-verbinding 57a uitgegaan van p-diaminobenzeen. Het leek aan-nemelijk te veronderstellen dat gesubstitueerde diansa-verbindingen op soortgelijke wijze kunnen worden gemaakt via diaminen van het type 64.



Behalve de eisen die in het voorgaande aan de substituenten X zijn gesteld, moeten deze substituenten nu ook nog tijdens de synthese van de verbindingen 57 intact blijven. Het meest voor de hand liggend is: X = halogeen, OR, CH₂CH=CH₂ of (CH₂)_nZ.

Van deze vier mogelijkheden werden alleen de eerste drie onder-zocht, omdat spoedig bleek dat voor X = (CH₂)_nZ (en ook voor X = CH₂CH=CH) de splitsing van de N-aryl bindingen in een later stadium waarschijnlijk moeilijkheden zou opleveren.

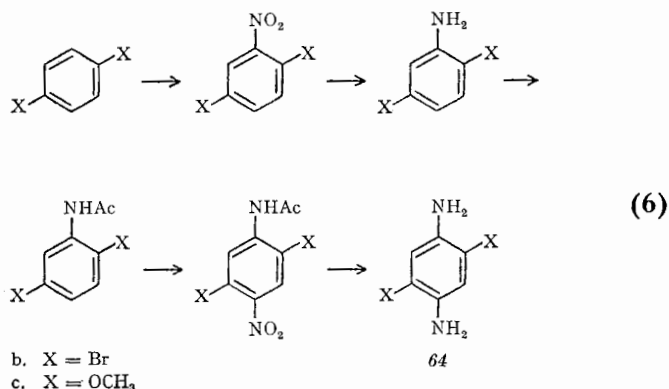
Bereid werd 1,4-diallyl-2,5-benzochinon, met het oogmerk deze verbinding via het dioxim om te zetten in 1,4-diallyl-2,5-diamino-benzeen. De synthese van het dioxim mislukte echter; alleen het mono-oxim werd verkregen. Het is bekend dat de synthese van in de kern gesubstitueerde p-benzochinon-dioximen dikwijls moeilijkheden geeft²⁷. We hebben ons daarom beperkt tot de diaminen 64 met X = Br en X = OCH₃.

1,4-Diamino-2,5-dibroombenzeen is door JACKSON en CALHANE²⁸ verkregen door reductie van 1,4-dibroom-2,5-dinitrobenzeen. De laatste verbinding is door deze en andere onderzoekers^{29,30} ge-isoleerd uit het mengsel van dinitroverbindingen dat ontstaat bij krachtige nitroering van p-dibroombenzeen. De opbrengsten aan 1,4-dibroom-2,5-dinitrobenzeen zijn, voor zover vermeld, echter laag. Daarom hebben wij 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen gesyn-thetiseerd op de in vgl. 6 aangegeven wijze.

De structuur van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen is door JACK-SON en CALHANE bewezen. Deze structuur werd door ons bevestigd door analyses en spectra van de stof zelf en van de tussenproducten en door een experiment beschreven in § 3.2.2.

1,4-Diamino-2,5-dimethoxybenzeen is in enkele patenten³¹ vermeld zonder dat een bereiding is gegeven. De synthese van deze verbinding werd uitgevoerd volgens vgl. 6.

NIETZKI en RECHBERG³² hebben een structuurbewijs van 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen – verkregen door reductie van 1,4-dimethoxy-2,5-dinitrobenzeen – geleverd zonder echter verder ook maar één eigenschap van dit diamine te beschrijven. De structuur van het door ons gesynthetiseerde diamine blijkt uit analyses en spectra van de stof zelf en van de tussenproducten. Bovendien werd aangetoond dat een derivaat van dit diamine identiek is met een verbinding die door ons op een geheel andere wijze is verkregen (§ 4.1).



Een aantal tussenproducten van de reactieschema's 6 is in de literatuur beschreven.

2.4. Experimenteel gedeelte

Bij de bepaling van de smeltpunten werd, tenzij anders is vermeld, gebruik gemaakt van een vloeistofbad. Alle smeltpunten zijn gecorrigeerd. De opgegeven kookpunten zijn niet gecorrigeerd.

Voor dunnelaag-chromatografie (TLC) werd gebruik gemaakt van glasplaten (afmetingen 5 × 20 cm), bedekt met een laagje (dikte 0.25 mm) aluminiumoxide G (Merck A.G.) of silicagel G (Merck A.G.). De platen werden geactiveerd door 2 uur verwarmen op 120° en bewaard boven silicagel in een exsiccator. De dunnelaag-chromatogrammen werden in de meeste gevallen ontwikkeld met jodiumdamp.

Voor zover niet anders is vermeld, zijn de ultraviolet (UV)-spectra opgenomen met een Zeiss-spectrofotometer, model PMQ II. In de gevallen dat gebruik werd gemaakt van een Beckman-spectrofotometer, model DK II, is dit bij de weergave van de spectra aangegeven.

De infrarood (IR)-absorpties zijn bepaald met een Perkin-Elmer roosterspectrofotometer, model 125, of met een Perkin-Elmer Infracord, model 137; deze laatste spectra zijn aangeduid met „Infracord”.

Voor de bepaling van de protonmagnetische resonantie (PMR)-spectra werd

een Varian spectrometer, model A 60, die werkte bij 60 M. Hertz, gebruikt; tenzij anders is aangegeven, werd tetramethylsilaan (TMS) als „internal standard” genomen. De chemische verschuiving is uitgedrukt in τ waarden (ppm); de TMS piek wordt gedefinieerd als $\tau = 10$. De integratieverhouding wordt alleen gegeven indien deze afwijkt van de theoretische. De concentratie is aangegeven in proc. (g/100 ml oplossing). De koppelingsconstanten zijn alleen vermeld voor zover deze uit het opsplitsingspatroon duidelijk zijn af te lezen.

De meeste spectra, in dit proefschrift vermeld, zijn opgenomen door mejuffrouw K. S. Meijer en mejuffrouw H. W. de Groot. De elementanalyses werden onder leiding van de heer W. M. Hazenberg uitgevoerd in de micro-analytische afdeling van het Chemisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Groningen.

N,N,N',N'-Tetraethyl-p-diaminobenzene

Deze verbinding werd bereid volgens aanwijzingen van KROLLPFEIFFER³³. In een Cariusbuis werd een mengsel van 10.8 g (0.100 mol) p-diaminobenzene, 48.0 g (0.440 mol) ethylbromide en 16.5 g (0.41 mol) natriumhydroxide, opgelost in 35 ml water, gedurende 7 uur onder schudden verwarmd op 130°. Na afkoelen werd 2N natriumhydroxide oplossing toegevoegd. De vaste stof werd afgezogen en daarna omgekristalliseerd uit een mengsel van ethanol en water, uit een mengsel van methanol en water, of uit een mengsel van dimethylformamide en water. De stof kristalliseerde in de vorm van bijna witte glinsterende blaadjes. De opbrengst bedroeg 74–87 %; smp 50.6–51.3° (lit.³³: smp 52°, opbrengst niet vermeld).

Reactie van N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzene met acetylchloride

Aan een oplossing van 22.0 g (0.100 mol) N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzene in 100 ml droge 1,1,2,2-tetrachloorethaan werd toegevoegd 9.42 g (0.120 mol) acetylchloride, opgelost in 50 ml 1,1,2,2-tetrachloorethaan. Aan de oplossing werd bij 0° onder stikstof toegevoegd 17.3 g (0.130 mol) aluminiumchloride (Merck A.G.). Het geheel werd 4 uur verhit op een stoombad. Het donkerbruine reactiemengsel werd afgekoeld en vervolgens gegoten op ijs. Behalve teer kon 18.6 g N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzene met smp 49.8–51.4° geïsoleerd worden; het smeltpunt van een mengsel met uitgangsstof gaf geen depressie.

Sebacinezure monoethylester chloride

Aan een oplossing van 158 g (0.69 mol) mono-ethylsebaçaat^{34a} in 625 ml op natrium gedroogde petroleumether (kp 60–80°) werd 80 ml (132 g, 1.11 mol) gezuiverde thionylchloride^{35a} toegevoegd. Na een etmaal bij kamertemperatuur werd het mengsel 2 uur gekookt onder terugvloeiing. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd. Het residu werd gefractioneerd door een Vigreux-opzet (lengte 20 cm). Een fractie met kooktraject 131–133.5°/1.5 mm, n_D^{20} 1.4498, werd verkregen. De opbrengst bedroeg 104 g (61 %) (lit.³⁶: kp 168–170°/15 mm).

Reactie van N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzene met sebacinezure monoethylester chloride

Een mengsel van 17.2 g (0.078 mol) N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzene, 26.3 g (0.106 mol) sebacinezure monoethylester chloride, 28.2 g (0.212 mol) aluminiumchloride (Merck A.G.) en 200 ml gezuiverde 1,1,2,2-tetrachloorethaan werd onder stikstof 6 uur op een stoombad verwarmd en geroerd. Na afkoelen werd de massa gegoten op ijs. Naast een hoeveelheid teer werd 14.6 g N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzene geïsoleerd.

p-N,N-Diethylaminoacetofenon

Aan 20.0 g (0.150 mol) aluminiumchloride (Merck A.G.) werd toegevoegd een oplossing van 10.1 g (0.129 mol) acetylchloride in 60 ml *sym*-tetrachloorethaan. Bij ca. 0° werd aan dit mengsel onder roeren in 1 uur toegevoegd een oplossing van 29.8 g (0.200 mol) N,N-diethylaniline in 65 ml *sym*-tetrachloorethaan. Na een nacht staan bij kamertemperatuur werd het mengsel 2 uur gekookt onder terugvloeiing. Het bruine reactiemengsel werd afgekoeld en uitgegoten op ijs. Nadat 75 ml 2N zoutzuur was toegevoegd werd het oplosmiddel door stoomdestillatie verwijderd. Het residu van deze destillatie werd zwak alkalisch gemaakt en opnieuw aan een stoomdestillatie onderworpen. Uit het laatste destillaat werd 24.2 g N,N-diethylaniline geïsoleerd. Het destillatieresidu werd uitgeschud met ether. De etherische oplossing werd gewassen met 2N natriumhydroxide oplossing en vervolgens geëxtraheerd met 2N zoutzuur. De zoutzure oplossing werd, na wassen met ether, zwak alkalisch gemaakt en weer uitgeschud met ether. Het laatste extract werd, na wassen met water, gedroogd op magnesiumsulfate. Nadat het oplosmiddel was afgedampt werd het residu onder verminderde druk gedestilleerd. Een fractie van 2.40 g met kooktraject 110–125°/0.4 mm werd verkregen. Het destillaat werd spoedig vast (smp 39–41°). De stof werd omgekristalliseerd uit petroleumether (kp 40–60°) en tweemaal uit methanol (de methanolische oplossing werd afgekoeld tot –50°). De opbrengst aan *p*-N,N-diethylaminoacetofenon, met smeltpunt 46.5–48.0°, bedroeg 1.46 g (3.8 % berekend op N,N-diethylaniline; lit.³⁸: smp 47–48°). Het smeltpunt van de vrijwel witte stof verbeterde niet door chromatografie over silicagel; de verbinding werd geëluëerd met petroleumether-ether mengsels. Een dunnelaag-chromatogram (silicagel; loopvloeistof ether-petroleumether (kp 60–80°) mengsel 3:2) gaf één vlek.

IR spectrum (1.1 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): o.a. een carbonyl-absorptie bij 1665 cm⁻¹ (zie voor frequentie van deze vibratie in gesubstitueerde acetofenonen ref. 37). In het gebied van de C–H „out-of-plane” deformatietrillingen komt alleen een absorptie voor bij 815 cm⁻¹. Deze wijst op een *p*-gesubstitueerd benzeenderivaat. UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 234 mμ (log ε 3.84), 325 mμ (log ε 4.51) en een schouder bij 318 mμ. PMR spectrum (20-proc. oplossing in CDCl₃): signalen bij de volgende τ-waarden: 2.15 en 3.37 (AB quartet, aromatische protonen, J 9 cps), 6.61 (quadruplet, CH₂CH₃), 7.54 (singulet, CH₃CO), 8.83 (triplet, CH₂CH₃, J 7 cps).

De reactie werd nogmaals uitgevoerd, nu met koolstofdissulfide als oplosmiddel en een grotere hoeveelheid aluminiumchloride als katalysator. Ook in dit geval was de opbrengst aan *p*-N,N-diethylaminoacetofenon (smp 45.5–47.0°) slechts gering (3.2 %).

Door NINEHAM³⁸ is dezelfde verbinding, eveneens in lage opbrengst, verkregen bij de reactie van N,N-diethylaniline met ijsazijn onder invloed van P₂O₅.

Reactie van N,N'-diacetyl-p-diaminobenzeen met acetylchloride en aluminiumchloride

De resultaten van deze reactie waren nog slechter dan die van de vorige synthese. Bij deze reacties werd koolstofdissulfide of nitrobenzeen als oplosmiddel gebruikt; in beide gevallen kon de uitgangsstof N,N'-diacetyl-*p*-diaminobenzeen³⁹ vrijwel kwantitatief worden teruggewonnen.

1,4-Diallyl-2,5-benzochinon

2,5-Diallylhydrochinon werd bereid volgens een voorschrift van FIESER, CAMPBELL en FRY⁴⁰; smeltpunt 130.5–131.5° (lit.⁴⁰: smp 129.5–131.0°). Deze verbinding

is door FIESER c.s.⁴⁰ met zilveroxide geoxideerd tot 1,4-diallyl-2,5-benzochinon. Wij hebben de oxidatie uitgevoerd analoog aan de bereiding van p-benzochinon⁴¹.

Bij een oplossing van 13.0 g (0.068 mol) 2,5-diallyl-hydrochinon in 15 ml ether werd gevoegd 6.0 g (0.057 mol) natriumchloraat, 0.2 g vanadiumpentoxide en 70 ml 2*N* zwavelzuur. Het mengsel werd 4 uur geroerd en daarna uitgeschud met benzeen. De organische lagen werden samen gewassen met water, gedroogd met natriumsulfaat, waarna de oplossing werd ingedampt. Het residu werd in vacuo gedestilleerd. Verkregen werd 8.2 g (64 %) gele olie met kookpunt 80–82°/0.6 mm, n_D^{20} 1.5414 (lit.⁴⁰: opbrengst 64 %, smp 16°, kp 105–106°/1 mm).

Analyse: gev. C 76.6; H 6.4
 $C_{12}H_{12}O_2$ (188.23) ber. C 76.57; H 6.42

Reactie van 1,4-diallyl-2,5-benzochinon met hydroxylamine

Deze reactie werd zowel in zuur als in zwak basisch milieu uitgevoerd. Het monoxim (of 2,5-diallyl-4-nitrosifenol) werd geïsoleerd in de vorm van lichtgele naaldjes met smp 100° (onder ontleding).

Analyse: gev. C 70.6; H 6.4; N 6.8
 $C_{12}H_{13}NO_2$ (203.24) ber. C 70.92; H 6.45; N 6.89

1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN

a. 1,4-Dibroom-2-nitrobenzeen

Deze stof werd bereid door nitrering van p-dibroombenzeen volgens een door ons uitgewerkt, onvolledig voorschrift van HAMMOND en MODIC³⁰:

Aan 275 ml salpeterzuur (s.g. 1.52, 97–100 %) werd in een half uur onder roeren toegevoegd 165 g (0.70 mol) zuiver p-dibroombenzeen, waarbij door koelen met ijs de temperatuur gehouden werd tussen 15 en 22°. Nadat het p-dibroombenzeen was toegevoegd werd nog een half uur geroerd bij ca. 15°. Het reactiemengsel werd uitgedrukt op ijs, afgezogen, gewassen met veel water en na drogen driemaal omgekristalliseerd uit 96 proc. ethanol. De opbrengst aan zwak geel 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen bedroeg 161 g (82 %), smp 83.5–84.5° (lit.³⁰: smp 82°, opbrengst niet vermeld).

b. 2,5-Dibroomaniline

Deze verbinding wordt meestal bereid door reductie van 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen^{42,43,44}.

Wij vonden bij de door ons toegepaste reductiemethoden meestal ook wat m-broom-aniline. De beste resultaten werden door ons verkregen door reductie met tin(II)chloride en zoutzuur.

Om de debromering zoveel mogelijk te vermijden, werd het 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen in kleine porties aan een oplossing van $SnCl_2$ in zoutzuur toegevoegd, een werkwijze die, naar ons later bleek, vaker wordt toegepast bij de reductie van soortgelijke verbindingen^{45,46}. Bovendien zijn nog andere methoden beschreven om dehalogenering bij reductie van gehalogeneerde aromatische nitroverbindingen in belangrijke mate te vermijden^{44,47}.

Aan een kokende oplossing van 200 g tin(II)chloride. 2aq (90 %, gehaltebepaling zie ref. 48) (0.80 mol) in 150 ml geconcentreerd zoutzuur werd onder krachtig roeren in ca. 15 minuten een suspensie van 56.2 g (0.200 mol) 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen in 150 ml 96 proc. ethanol in kleine porties toegevoegd. Na afloop hiervan werd nog een half uur gekookt onder terugvloeiing. Na een nacht bij kamer-

temperatuur werd de vaste stof, bestaande uit een complex van het amine met tinzouten, afgezogen. De vaste stof werd geroerd met 175 ml 96 proc. ethanol; aan de suspensie werd 200 ml 50-proc. natriumhydroxide oplossing toegevoegd. Het mengsel werd enkele minuten geroerd en vervolgens onder roeren gegoten in 1 l water. De vaste stof werd verzameld op een Büchnertrichter, gewassen met 2N natriumhydroxide oplossing, daarna met water en gedroogd in een exsiccator boven KOH. De opbrengst aan zwak grauwe stof bedroeg 40.4 g (80 %), smp 54.5–55.0° (lit. ⁴⁹: smp 51–52°).

Om m-broomaniline aan te tonen werd het oorspronkelijke zure filtraat onder verminderde druk ingedampt om de alcohol te verwijderen. Het residu werd sterk alkalisch gemaakt; hierbij sloeg een olie neer. Deze olie werd afgescheiden, opgelost in ijsazijn en geacetylerd met azijnzuuranhydride. De oplossing werd na de reactie verdund met water. Na enkele dagen bij kamertemperatuur was er vaste stof uitgekristalliseerd. De vaste stof werd afgezogen, gewassen met water en omgekristalliseerd uit een mengsel van methanol en water. De bijna kleurloze kristallen smolten bij 85–86°. m-Broomaceetanilide, gemaakt uit authentiek m-broomaniline, had het smeltpunt 86.5–87.5 (lit. ⁵⁰: smp 87.5°). Een mengsmeltpunt vertoonde geen depressie.

c. 2',5'-Dibroomaceetanilide

Aan een mengsel van 80.3 g (0.320 mol) 2,5-dibroomaniline en 100 ml ijsazijn werd in porties toegevoegd 75 ml azijnzuuranhydride. Het mengsel werd 15 minuten gekookt onder terugvloeiing. Na afkoelen tot kamertemperatuur, waarbij witte stof kristalliseerde, werd 200 ml water toegedruppeld. De vaste stof werd afgezogen, gewassen met water en, na drogen, omgekristalliseerd uit een mengsel van benzeen en petroleumether (kp 80–100°). Per gram stof werd ca. 9 ml benzeen en 4 ml petroleumether gebruikt. De kristallen werden gewassen met dit mengsel en daarna met 96-proc. ethanol. Verkregen werd 67.4 g (72 % opbrengst) witte pluizige naaldjes met smp 172.5–173.5° (lit. ⁵¹: smp 171–172°, opbrengst niet vermeld). Uit de moederloog werd nog een hoeveelheid 2',5'-dibroomaceetanilide gewonnen. De stof kan ook gezuiverd worden door omkristallisatie uit ethanol; per gram stof werd 10 ml ethanol gebruikt. 2',5'-Dibroomaceetanilide is bij kamertemperatuur vrij goed oplosbaar in chloroform en dichloormethaan; in de meeste andere organische oplosmiddelen bij kamertemperatuur slechts weinig oplosbaar.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een N–H band bij 3400 cm⁻¹ en een amide I band bij 1705 cm⁻¹. UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 218 (log ϵ 4.51), 243 (log ϵ 4.13), 284 (log ϵ 3.14) en 293 m μ (log ϵ 3.14).

d. 2',5'-Dibroom-4'-nitroaceetanilide

De nitrerings van 2',5'-dibroomaceetanilide werd op verschillende manieren uitgevoerd. De beste resultaten werden op onderstaande wijze verkregen:

Aan 700 ml geconcentreerd zwavelzuur (s.g. 1.86), afgekoeld tot –5°, werd onder roeren in kleine porties toegevoegd 100.0 g (0.341 mol) 2',5'-dibroomaceetanilide. In 1 uur werd onder roeren bij het lichtbruine mengsel 130 ml salpeterzuur (97–100 %, s.g. 1.52) gedruppeld, waarbij door koelen de temperatuur tussen –5 en –3° werd gehouden. Nadat het salpeterzuur was toegevoegd werd nog 30 minuten bij dezelfde temperatuur geroerd. Het bruinzwarte reactiemengsel werd gegoten op ca. 10 l ijs en water. Het neerslag werd afgezogen, zuurvrij gewassen met water (10 l) en na drogen, omgekristalliseerd uit 2.0 l 96-proc. ethanol. De opbrengst aan fraaie lichtgele naaldjes bedroeg 80–85 %, smp 181.0–182.0°. 2',5'-Dibroom-4'-nitroaceetanilide is bij kamertemperatuur slechts weinig oplosbaar in petroleumether, benzeen, ethanol en tetrachloorkoolstof; vrij goed oplosbaar in aceton, chloroform, ijsazijn en kokende benzeen en ethanol.

Voor een analyse werd de nitroverbinding nog tweemaal omgekristalliseerd uit 96 proc. ethanol. De stof smolt toen bij 181.5–182.0°.

IR spectrum (0.2 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een N–H band bij 3400 cm^{-1} en een amide I band bij 1715 cm^{-1} . U.V. spectrum (cyclohexaan): maxima bij 223 ($\log \epsilon$ 4.29), 246 ($\log \epsilon$ 4.14), 254 sh en 287 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.91). PMR spectrum (10-proc. oplossing in hexadeuteroaceton): singulets bij τ 1.20, 1.70 en 7.70 (resp. H_3 en H_6 van de benzeenring en CH_3CO). Het afwezig zijn van koppeling tussen de protonen gebonden aan de benzeenring is in overeenstemming met de aangenomen structuur. Een PMR spectrum van een oplossing in deuteriochloroform vertoonde behalve drie singulets ook nog een breed signaal bij $\tau \approx 2.25$ (NH).

Analyse: gev. C 28.6, 28.6; H 1.8, 2.0; Br 47.9, 47.7;
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (337.98) ber. C 28.43; H 1.79; Br 47.29;
 gev. N 8.2, 8.3
 ber. N 8.29

Bij hydrolyse van 2',5'-dibroom-4'-nitroacetanilide ontstond 2,5-dibroom-4-nitroaniline, welke verbinding door JACKSON en CALHANE²⁸ op andere wijze is gesynthetiseerd.

Aan een kokende oplossing van 8.00 g (23.7 m.mol) 2',5'-dibroom-4'-nitroacetanilide in 170 ml 96-proc. ethanol werd 10 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd. De oplossing werd 1 uur gekookt onder terugvloeiing, vervolgens werd nog 15 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd en werd nog 3 uur gekookt. Er werd 150 ml water toegevoegd, waarbij gele stof kristalliseerde. De alcohol werd afgedestilleerd en het residu zwak alkalisch gemaakt. Het neerslag werd afgezogen, gewassen met water, gedroogd en daarna omgekristalliseerd uit 110 ml 96 proc. ethanol. Verkregen werd 7.0 g (99 % opbrengst) gele stof met smeltpunt 180.0–181.5° (lit. ²⁸: smp 174–175°, zeer lage opbrengst). Een mengsmeltpunt met 2',5'-dibroom-4'-nitroacetanilide gaf een grote depressie. 2,5-Dibroom-4-nitroaniline is goed oplosbaar in aceton en kokende ethanol; in de meeste andere organische oplosmiddelen, ook in de warmte, vrijwel onoplosbaar.

IR spectrum (KBr): o.a. twee scherpe pieken bij 3480 en 3370 cm^{-1} (NH_2 rekvibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 217 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.25), 268 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.80) en 359 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.98). PMR spectrum (10-proc. oplossing in hexadeuteroaceton): singulets bij τ 1.79 en 2.77 (resp. H_3 en H_6 van de benzeenring) en een brede band bij τ 3.5–4.1 (NH_2).

Analyse: gev. Br 53.8, 53.8; N 9.5, 9.5
 $\text{C}_8\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (295.95) ber. Br 54.01; N 9.46

e. 1,4-Diamino-2,5-dibroombenzeen

De reductie van 2',5'-dibroom-4'-nitroacetanilide werd uitgevoerd als onder b. beschreven voor 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen, waarbij door hydrolyse 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen ontstond.

Nadat de reactiepartners bij elkaar gevoegd waren werd nog 1.5 uur gekookt onder terugvloeiing. Om tinzouten te verwijderen werd het reactiemengsel, dat na een nacht staan bij kamertemperatuur vast geworden was, onder stikstof in porties toegevoegd aan een afgekoelde oplossing van 270 g natriumhydroxide in 1.5 l water. Het neerslag werd afgezogen op een hardfilter, gewassen met 2N natriumhydroxide oplossing en daarna met water. De vaste stof werd opgeroerd met 100 ml 96-proc. ethanol. Aan deze suspensie werd 60 ml 33-proc. natriumhydroxide oplossing toegevoegd; de vaste stof werd weer afgezogen, gewassen met natriumhydroxide oplossingen en daarna met water. Uit 101.4 g (0.300 mol) 2',5'-dibroom-4'-nitroacetanilide werd 72.3 g (91 %) witte stof met smelttraject 184–187°

IR spectrum (KBr): drie absorptiebanden in het gebied van de NH_2 rekvibraties en wel een scherpe piek bij 3370 cm^{-1} , een vrij zwakke brede band bij 3275 cm^{-1} en een sterkere brede band bij 3170 cm^{-1} . UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij $217\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 4.32$) en $332\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3.62$) en een schouder bij $245\text{ m}\mu$. PMR spectrum (5-proc. oplossing in hexadeutoeroaceton): singulet $\tau\ 3.01$ (arom. protonen) en een breed signaal bij $\tau\ 5.4\text{--}6.0$ (NH_2).

Van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzenen werden enkele derivaten gemaakt:

IR spectrum (Infracord; Nujol): o.a. een absorptie bij 1640 cm^{-1} (C = N rekvibratie). UV spectrum (Beckman; 96-proc. ethanol): maxima bij $207\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.55$), $264\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.59$) en $355\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.26$).

IR spectrum (KBr): o.a. een brede band bij 3280 cm^{-1} (N-H rekvibratie) en een amide I band bij 1660 cm^{-1} . UV spectrum (dioxan): maximum bij $269\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.27) en een schouder bij ca. $305\text{ m}\mu$.

<i>Analyse:</i>	gev. C 34.3, 34.7; H 3.0, 2.8; Br 46.1, 45.9;
$C_{10}H_{10}Br_2N_2O_2$ (350.04)	ber. C 34.31; H 2.88; Br 45.66;
	gev. N 8.1, 8.1
	ber. N 8.00

1,4-DIAMINO-2,5-DIMETHOXYBENZEEN

a. *p*-Dimethoxybenzeen

Deze verbinding werd bereid volgens DYSON, GEORGE en HUNTER⁵². Door kristallisatie uit een mengsel van methanol en water (3:1) werden kleurloze blaadjes met smeltpunt 54.5–55.5° verkregen; de opbrengst bedroeg 89 % (lit. ⁵²: 96 % opbrengst, aan niet omgekristalliseerd product met smp 56°).

b. 1,4-Dimethoxy-2-nitrobenzeen

Voor de bereiding van deze verbinding werd de methode van BLACKHALL en THOMSON⁵³ gevolgd, waarbij wij de reactie uitvoerden tussen 28 en 30°.

De opbrengst aan niet-omgekristalliseerde gele stof, met smeltpunt 69.5–71.0°, bedroeg 95 % (lit. ⁵³: opbrengst 91 % na kristallisatie uit methanol; smp 72°). Het ruwe product werd gebruikt voor de bereiding van 2',5'-dimethoxyacetanilide, omdat door twee kristallisaties uit methanol het smeltpunt vrijwel niet veranderde.

IR spectrum (Infracord; KBr): o.a. een absorptiepiek (met enkele schouders) bij 1520 cm⁻¹, waarschijnlijk veroorzaakt door de asymmetrische rekvibratie van de nitrogroep. UV spectrum (Beckman; 96-proc. ethanol) maxima bij 219 mμ (log ε 4.23) en 256 mμ (log ε 3.41) en schouders bij 242 en 268 mμ.

c. 2',5'-Dimethoxyacetanilide

2,5-Dimethoxyaniline wordt meestal bereid door reductie van 1,4-dimethoxy-2-nitrobenzeen. Deze reductie is in de literatuur op verschillende manieren uitgevoerd ^{54, 55}. Door acetylering ontstaat uit het amine 2',5'-dimethoxyacetanilide^{55, 56}. Wij hebben deze verbinding op de volgende wijze bereid:

36.6 g (0.200 mol) 1,4-dimethoxy-2-nitrobenzeen, gemengd met 200 ml absolute ethanol, werd met 150 mg platinaoxide als katalysator in een Parr-apparaat onder schudden gehydrogeneerd bij een druk van ca. 3 atmosfeer, waarbij door koelen de temperatuur beneden 45° werd gehouden. Na 1.5 uur was de benodigde hoeveelheid waterstof opgenomen. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk drooggedampt. Het residu, bestaande uit vrijwel witte, vaste stof, werd met 100 ml ijsazijn en 60 ml azijnzuuranhydride gedurende 1 uur onder stikstof gekookt onder terugvloeiing. De katalysator werd afgefilterd en het filtraat in vacuo drooggedampt. Het residu van deze destillatie werd meestal direct genitreerd (zie onder d.). In enkele gevallen werd het 2',5'-dimethoxyacetanilide gezuiverd door kristallisatie uit een mengsel van aceton en water. Samen met een hoeveelheid stof, welke werd verkregen door de moederloog gedeeltelijk in te dampen, bedroeg de opbrengst aan 2',5'-dimethoxyacetanilide 28.0 g (72 % berekend op 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen). De kleurloze blaadjes smolten bij 90.3–91.2° (lit. ^{55, 56}: smp 91°). Bij kamertemperatuur is de oplosbaarheid in petroleumether slechts gering; in de meeste andere organische oplosmiddelen is deze verbinding goed oplosbaar.

IR spectrum (0.25 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptie bij 3415 cm⁻¹ (N–H) en bij 1688 cm⁻¹ (amide I band). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 245 mμ (log ε 4.01) en 299 mμ (log ε 3.79).

d. 2',5'-Dimethoxy-4'-nitroacetanilide

Deze verbinding werd bereid door nitrering van 2',5'-dimethoxyacetanilide volgens een door ons gewijzigd voorschrift van RUBENSTEIN⁵⁷:

Een oplossing van 25.0 g (0.128 mol) zuiver 2',5'-dimethoxyacetanilide in 200 ml ijsazijn werd afgekoeld tot 10°. Onder roeren werd bij deze oplossing in 10 minuten een mengsel van 50 ml geconcentreerd salpeterzuur (s.g. 1.42) en 100 ml ijsazijn gedruppeld, waarbij door koelen de temperatuur tussen 10 en 12° werd gehouden. De rode oplossing werd nog 3 minuten bij dezelfde temperatuur geroerd, daarna werd 2.0 l water toegevoegd. Het gele neerslag dat hierbij ontstond werd afgezogen, gewassen met ca. 2.0 l water, gedroogd bij 100° en omgekristalliseerd uit 700 ml methanol; de oplossing werd tot 0° afgekoeld. De opbrengst aan gele, zijdeachtige naalden met smeltpunt 166.5–167.2° bedroeg 24.5 g (80 %). De methanolische moederloog werd gedeeltelijk ingedampt; dit leverde nog 2.3 g nitroverbinding op (na herkristallisatie uit methanol). Totale opbrengst: 26.8 g (87 %) (lit. 57: opbrengst aan niet-omgekristalliseerde stof: 90 %, smp na kristallisatie uit ethanol: 165°). Een deel van de stof werd nogmaals gekristalliseerd uit methanol, waardoor het smeltpunt steeg tot 167.2–168.0°. In de gevallen dat werd uitgegaan van ruw 2',5'-dimethoxyacetanilide bedroeg de opbrengst aan 2',5'-dimethoxy-4'-nitroacetanilide, met smeltpunt 166.0–166.7°, berekend op 1,4-dimethoxy-2-nitrobenzeen, 68–72 %.

2',5'-Dimethoxy-4-nitroacetanilide is bij kamertemperatuur slecht oplosbaar in petroleumether, benzeen, ethanol en tetrachloorkoolstof en goed oplosbaar in aceton, chloroform en dichloormethaan.

IR spectrum (0.25 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptie bij 3410 cm^{-1} (N-H) en bij 1700 cm^{-1} (amide I band). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij $258\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3.91$), $296\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3.77$) en $369\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3.90$) en een zwakke schouder bij $226\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 4.12$). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulets bij $\tau\ 1.60$ (waterstof op de 3 plaats van de benzeenring), $\tau\ 2.49$ (waterstof op de 6 plaats van de benzeenring), $\tau\ 6.05$ en 6.09 (OCH_3) en $\tau\ 7.74$ (CH_2CO) en een brede band bij $\tau \approx 2.0$ (NH).

Analyse: gev. N 11.7, 11.6

$$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5 \quad (240.22) \quad \text{ber. N } 11.66$$

e. *1,4-Diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride*

30.0 g (0.125 mol) 2',5'-dimethoxy-4'-nitroacetanilide werd samen met 350 ml absolute ethanol en 175 mg platinaoxide in een Parr-apparaat gebracht en onder schudden gehydrogeneerd bij een druk van ca. 3 atmosfeer. Het mengsel werd tijdens de hydrogenering verwarmd tot 40–50°. De vaste stof loste tijdens de reactie langzaam op; na enige tijd sloeg witte vaste stof neer. Het einde van de reactie werd gekenmerkt door kleuromslag van de suspensie van geel naar bijna kleurloos; de hydrogenering duurde ongeveer 4 uur. Aan de suspensie werd 200 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd; de vaste stof loste hierbij op. De katalysator werd afgefiltreerd, waarna de oplossing onder roeren een half uur gekookt werd onder terugvloeiing in een langzame stikstofstroom. Reeds na 5 minuten koken ontstond een wit neerslag. Na een nacht staan bij 0° werd de vaste stof afgezogen, gewassen met een koud mengsel van 50 ml absolute ethanol en 100 ml ether en daarna met 150 ml ether. Het bis-waterstofchloride werd gedroogd in een exsiccator boven zwavelzuur. De opbrengst aan 1,4-diamino-2,5-dimethoxy-benzeen-bis-waterstofchloride bedroeg 94–100 %. Verschillende reacties, beschreven in hoofdstuk 3, werden uitgevoerd met het ongezuiverde zout.

Een kleine hoeveelheid (0.50 g) werd onder stikstof omgekristalliseerd uit een mengsel van 90 ml methanol en 7.5 ml geconcentreerd zoutzuur; de oplossing werd

tot 0° afgekoeld. De kristallen werden afgezogen, bij 0° gewassen met 25 ml methanol, daarna met ether en gedroogd boven zwavelzuur. Verkregen werd 0.41 g kleurloze vaste stof met smeltpunt ca. 328° (onder ontleding).

Analyse: gev. Cl 29.3, 29.4; N 11.4, 11.4
 $C_8H_{14}Cl_2N_2O_3$ (241.13) ber. Cl 29.40; N 11.61

4'-Amino-2',5'-dimethoxyaceetanilide

Deze verbinding kon geïsoleerd worden wanneer na de reductie van 2',5'-dimethoxy-4'-nitroaceetanilide het reactieproduct niet werd gehydrolyseerd.

12.01 g (0.0500 mol) 2',5'-dimethoxy-4'-nitroaceetanilide werd gehydrogeneerd op dezelfde wijze als in het voorgaande experiment is beschreven. Aan het reactiemengsel werd 200 ml benzeen toegevoegd, waardoor het witte neerslag, dat tijdens de reductie was ontstaan, geheel in oplossing ging. Nadat de katalysator was afgefiltreerd, werd het filtraat in vacuo drooggedampt. Het residu, 10.57 g zilverkleurige vaste stof, werd onder stikstof omgekristalliseerd uit 225 ml benzeen en daarna uit een mengsel van 150 ml benzeen en 15 ml absolute ethanol. Verkregen werd 7.46 g (70 % opbrengst) niet geheel witte stof met smeltpunt 148.0–149.0°. Twee kristallisaties onder stikstof uit een 2:1 mengsel van aceton en petroleumether (kp 40–60°) en een kristallisatie uit petroleumether (kp 80–100°) veranderden het smeltpunt niet. 4'-Amino-2',5'-dimethoxyaceetanilide is goed oplosbaar in dichloormethaan, chloroform, aceton en kokende benzeen, tetrachloorkoolstof en ethanol; slecht oplosbaar in kokende petroleumether (kp 80–100°).

IR spectrum (0.2 molair oplossing in dichloormethaan): o.a. banden bij 3420 en 3375 cm^{-1} en bij 1670 cm^{-1} (amide I band). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 261 $m\mu$ (log ϵ 4.15) en 313 $m\mu$ (log ϵ 3.94).

Analyse: gev. C 57.5, 57.3; H 6.7, 6.8; N 13.5, 13.6
 $C_{10}H_{14}N_2O_3$ (210.24) ber. C 57.13; H 6.71; N 13.33

f. 1,4-Diamino-2,5-dimethoxybenzeen

Een oplossing van 7.50 g (31.1 m.mol) ruw 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride in 110 ml water werd onder stikstof zwak alkalisch gemaakt. Het hierbij gevormde neerslag werd afgezogen, gewassen met water en na drogen tweemaal gesublimeerd bij 140°/0.1 mm. Verkregen werd 4.84 g witte stof (93 % opbrengst, berekend op het zout), smp 212.5–214.0° (onder stikstof). De verbinding is bij kamertemperatuur slecht oplosbaar in de meeste organische oplosmiddelen. In vaste toestand is de stof aan de lucht maandenlang houdbaar; oplossingen kleuren aan de lucht roodbruin. Volgens LANE en WILLIAMS⁵⁸ wordt 1,4-diamino-2,5-diethoxybenzeen aan de lucht zeer snel geoxideerd. Deze onderzoekers slaagden er zelfs niet in een smeltpunt of een analyse van deze verbinding te bepalen.

IR spectrum (KBr): o.a. een scherpe piek bij 3375 cm^{-1} en bredere banden bij 3280 en 3170 cm^{-1} . UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 241 $m\mu$ (log ϵ 3.87), 282 $m\mu$ (log ϵ 3.79) en 310 $m\mu$ (log ϵ 3.71) en een schouder bij 352 $m\mu$. PMR spectrum (10-proc. oplossing in trifluorazijnzuur): singulet τ 2.56 (protonen gebonden aan de benzeenkern) en τ 5.97 (OCH_3).

Analyse: gev. C 57.1, 57.2; H 7.3, 7.2; N 16.7, 16.6
 $C_8H_{12}N_2O_2$ (168.20) ber. C 57.12; H 7.19; N 16.66

N,N'-Diacetyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen

Aan 2.41 g (10.0 m.mol.) ruw 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride werd achtereenvolgens toegevoegd 10 ml pyridine en 8 ml azijnzuuranhydride;

IR spectrum (KBr): o.a. absorptiebanden bij 3255 en 3150 cm^{-1} (N-H) en de amide I band bij 1660 cm^{-1} .

$$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \text{ (252.28)} \quad \text{ber. N 11.11}$$

HOOFDSTUK 3

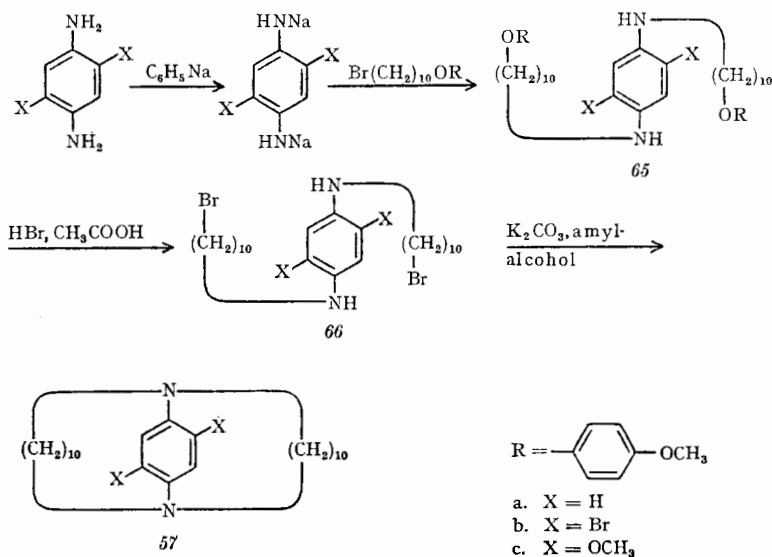
DIANSAVERBINDINGEN

3.1. Inleiding

In het vorige hoofdstuk zagen we dat een diansaverbinding van het type **57** in principe een tussenstadium kan vormen bij de synthese van catenanen (vgl. **5b**). In dit hoofdstuk wordt de bereiding van deze diansaverbindingen behandeld.

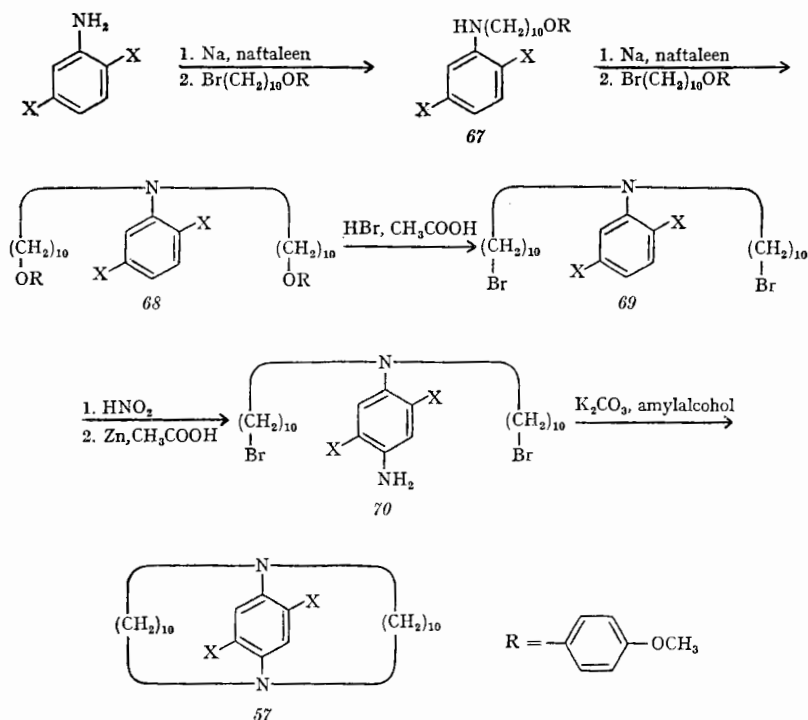
De reactieschema's **7** en **8** geven de twee manieren weer volgens welke LÜTTRINGHAUS en SIMON²³ de niet-gesubstitueerde diansaverbinding N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-p-diaminobenzeen (**57a**) hebben gemaakt.*

Reactieschema 7



* Verbinding **57a** is door LÜTTRINGHAUS en SIMON ten onrechte N,N,N',N'-bis-decamethyleen-p-fenyleendiamine genoemd. Toepassing van de „I.U.P.A.C. 1957 Rules”⁶⁹ geeft de naam 1,12-diazatricyclo[10.10.4.4^{23,26}]octacos-23,25,27-trien. Dergelijke moeilijk hanteerbare namen hebben wij vermeden door het gebruik van semi-triviale namen.

Reactieschema 8



Bij het begin van het onderzoek veronderstelden wij, dat van de verbindingen van het type **57**, die verbinding het gemakkelijkst te synthetiseren zou zijn, waarvoor X = Br. Bovendien leek het niet onmogelijk om via deze verbinding tot een catenaan te geraken, zoals schematisch is weergegeven door vgl. **5b**. Om verschillende redenen is de synthese van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (**57b**) echter niet uitvoerbaar op de in de schema's **7** en **8** weergegeven wijze.

Bij de synthese volgens schema **7** wordt gebruik gemaakt van fenylnatrium, waarbij van beide NH₂-groepen in p-diaminobenzeen een H-atoom wordt vervangen door natrium. Moeilijkheden zijn te verwachten indien deze reactie met fenylnatrium wordt uitgevoerd met 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen in plaats van met p-diaminobenzeen. Reacties waarbij halogeen-lithium uitwisseling optreedt tussen gehalogeneerde aromatische aminen en organolithiumverbindingen, zijn in de literatuur^{60a} beschreven. Halogeen-metaal uitwisseling tussen fenylnatrium en 1,4-diamino-2,5-dibroomben-

zeen lijkt niet onmogelijk, evenmin als de directe metallering van de benzeenkern van dit diamine met fenylnatrium⁶¹.

De synthese van de diansaverbinding *57b* lijkt evenmin mogelijk volgens reactieschema **8**, omdat bij de reactie van 2,5-dibroomaniline met natrium de broomatomen waarschijnlijk zullen worden vervangen door natrium. Een soortgelijke reactie tussen gehalogeneerde aromatische aminen en lithium is o.a. door GILMAN *et al.*⁶² waargenomen, terwijl talrijke andere aromatische halogeenverbindingen eveneens reageren met natrium⁶³.

De reactie welke volgens de schema's **7** en **8** na de N-alkylering moet worden uitgevoerd, is de hydrolyse van de etherfuncties. Uit het vervolg zal blijken dat hierbij, voor de verbindingen met X = Br, waarschijnlijk tevens een andere reactie zal plaats hebben.

We hebben om deze redenen afgezien van de synthese van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*57b*) volgens schema **7** of **8**.

3.2. Synthese van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*66b*)

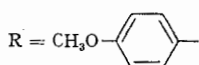
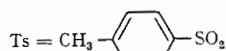
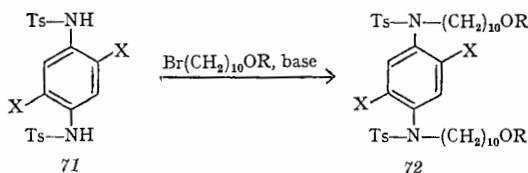
In deze paragraaf wordt de synthese van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*66b*) behandeld. Het was de bedoeling, uit deze verbinding door een cyclisatiereactie N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*57b*) te bereiden.

3.2.1. SYNTHESE VAN N,N'-BIS(10-BROOMDECYL)-N,N'-DITOSYL-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (*74b*)

Door niet het amine 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*64b*) zelf, maar een sulfonamide als N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*71b*) te alkyleren, is het niet nodig gebruik te maken van fenylnatrium, waarbij – zoals we in § 3.1 opmerkten – ongewenste reacties kunnen optreden.

Volgens reactieschema **9** werd de modelstof N,N'-bis[10-(p-methoxyfenoxy)-decyl]-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (*72a*) gemaakt. We hebben er van afgezien de overeenkomstige verbinding *72b* te synthetiseren, omdat inmiddels was gebleken dat bij de hydrolyse van de etherfuncties die daarna moet worden uitgevoerd, waarschijnlijk tevens een andere reactie zal plaats hebben. LÜTTRING-

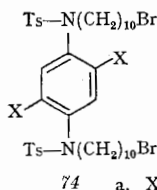
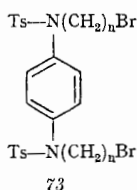
Reactieschema 9



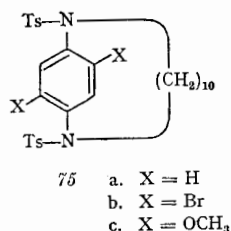
- a. X = H
b. X = Br

HAUS en SIMON²³ hebben de ethersplitsing van N,N'-bis[10-(p-methoxyfenoxy)-decyl]-p-diaminobenzeen (65a) uitgevoerd door een oplossing van deze stof in een mengsel van waterstofbromide-oplossing en azijnzuur te koken. Uit de literatuur (ref. 64 en daar vermelde lit.) en uit een experiment, behandeld in § 3.2.2, blijkt dat bij de overeenkomstige reactie met verbinding 72b de broom-atomen, gebonden aan de benzeenkern, zeer waarschijnlijk zullen worden vervangen door waterstofatomen.

In de literatuur^{65,66} zijn enkele verbindingen van het type 73 beschreven. STETTER en ROOS⁶⁶ hebben N,N'-bis(5-broompentyl)-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (73, n = 5) bereid door de dinatrium-verbinding van N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen te behandelen met (100 % overmaat) 1,5-dibroompentaan.



- a. X = H
b. X = Br



- a. X = H
b. X = Br
c. X = OCH₃

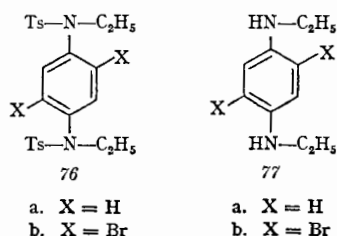
Wij slaagden erin de verbindingen 74a en 74b te maken door de ditosylverbindingen 71a en 71b onder invloed van base met een zeer grote overmaat 1,10-dibroomdecaan te behandelen. Ondanks deze grote overmaat kon bij de reactie met N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (71a) naast het hoofdproduct N,N'-bis(10-broomdecyl)-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (74a) ook een kleine hoeveelheid monoansaverbinding 75a worden geïsoleerd.

Door de synthese van N,N'-bis(10-broomdecyl)-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (74b) op de hier aangegeven wijze is een ethersplitsing overbodig geworden.

3.2.2. VERBREKING VAN DE S-N BINDING IN SULFONAMIDEN

Aan de splitsing van de S-N binding in sulfonamiden, welke kan worden uitgevoerd met tal van reagentia, zijn een aantal overzichtsartikelen gewijd^{67a,b;68,69}. Behalve de in deze literatuur behandelde werkwijzen zijn de laatste jaren nog enkele andere methoden^{70,71} gepubliceerd, waarvan een deel⁷¹ alleen in bijzondere gevallen kan worden toegepast.

Wij hebben eerst geprobeerd de verbindingen 74a en 74b te detosyleren* met 90-proc. zwavelzuur bij kamertemperatuur, een methode die o.a. door STETTER en ROOS⁶⁶ is toegepast by de synthese van enkele macrocyclische verbindingen. Wij hadden geen succes met deze methode, wat misschien is veroorzaakt door de geringe oplosbaarheid van deze verbindingen in zwavelzuur. De detosylering werd vervolgens onderzocht bij een tweetal eenvoudige modelstoffen, nl. N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (76a) en N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (76b).



Bij koken van een oplossing van verbinding 76b in een mengsel van 48-proc. waterstofbromideoplossing en fenol, volgens de methode van SNYDER *et al.*⁷², werden niet alleen de tosylgroepen maar ook de broomatomen vervangen door waterstof. Na acetylering van het reactieproduct kon N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen worden geïsoleerd, welke verbinding ook bereid werd uit N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (76a).

Het feit dat N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen is ontstaan uit

* Onder detosylering en demesylering verstaan wij de vervanging van de p-tolueensulfonylgroep (tosylgroep) resp. vervanging van de methaansulfonylgroep (mesylgroep) in sulfonamiden door een H-atoom.

N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (76b), versterkt de reeds bestaande structuurbewijzen van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (§ 2.3).

Behalve enkele andere werkwijzen werd de S-N splitsingsmethode van WEISBLAT, MAGERLEIN en MYERS (ref. 73 en in ref. 67a vermelde literatuur) onderzocht. Bij de laatste methode wordt de binding tussen zwavel en stikstof, in sulfonamiden, bij kamertemperatuur verbroken met een oplossing van waterstofbromide en fenol in ijsazijn. Behandeling van de modelstoffen N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (76a) en N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (76b) met dit reagens gaf resp. N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen (77a) en N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (77b). Vervanging van de broomatomen in de laatstgenoemde verbinding door waterstof werd niet waargenomen. We hebben deze methode in het vervolg steeds toegepast, waarbij in verschillende gevallen benzeen aan het reagens werd toegevoegd om de oplosbaarheid van de sulfonamiden te vergroten. Op deze manier werd N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (66b) bereid.

Van de elegante methode van WEISBLAT en medewerkers is bekend dat ester- en carbonzuuramidefuncties niet worden aangetast^{67a, 73}. Bij de detosylering van N,N'-bis[10-(p-methoxyfenoxyl)-decyl]-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (72a) kregen we het amine N,N'-bis[10-(p-methoxyfenoxyl)-decyl]-p-diaminobenzeen (65a), welke stof identiek bleek te zijn met de stof verkregen volgens een reactie die in schema 7 is weergegeven.

Het feit dat de etherfuncties intact bleven was belangrijk voor het verdere verloop van het onderzoek.

3.3 Beschouwingen over de synthese van macrocyclische verbindingen

Voordat de bereiding van de diansaverbindingen 57 verder wordt behandeld, geven we eerst een korte algemene beschouwing over de synthese van macrocyclische verbindingen*.

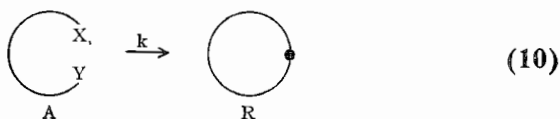
Door ZIEGLER^{67c} is een uitstekend overzicht gegeven van de literatuur (tot 1953) welke betrekking heeft op synthese en reacties

* In navolging van PRELOG en BROWN c.s.⁷⁴ worden middelgrote (8-12 „ringatomen”) en grote ringen (13 en meer „ringatomen”) samen „many-membered rings” of „vielgliedrige Ringe” genoemd. Behalve de laatste twee uitdrukkingen wordt ook de term macrocycli, waaraan wij de voorkeur geven, veel gebruikt^{75, 76}.

van grote ringsystemen, waaronder deze onderzoeker alle ringen van meer dan zes atomen rekent. Veel literatuur over de synthese van macrocycli is te vinden in een overzichtsartikel van BELEN'KII⁷⁵, in „Cahiers de Synthèse Organique”^{77a} en in het boek „Bridged Aromatic Compounds” van SMITH⁷⁸.

Uitgaande van niet-cyclische verbindingen kunnen ringen worden gesynthetiseerd door:

1. Intramoleculaire cyclisatie van bifunctionele moleculen. Deze kan als volgt schematisch worden weergegeven:



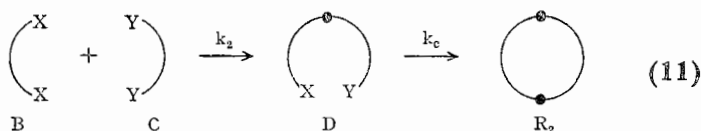
Om de vorming van polymeren of polycondensatieproducten te vermijden wordt bij de meeste cyclisatiereacties waarbij grote ringen ontstaan, gebruik gemaakt van het „Ruggli-Zieglersche Verdünnungsprinzip”, wat niet anders wil zeggen dan dat wordt gezorgd dat tijdens de reactie de concentratie aan A klein is. Dit wordt meestal bereikt door A zeer langzaam bij het oplosmiddel (dat een condensatiemiddel kan bevatten) te voegen. Meestal zal de concentratie aan A tijdens het grootste deel van de reactie stationair zijn⁷⁵. De grootte van deze concentratie $[A]_{st}$ hangt af van de reactiesnelheidsconstante k en de doseersnelheid*. De snelheid van de reactie waarbij twee moleculen A met elkaar reageren is evenredig met $[A]_{st}^2$. Hoe geringer de stationaire concentratie is, des te minder zal deze nevenreactie dus een rol spelen. Op deze wijze kan in veel gevallen de reactie volgens 10 tot de overheersende worden gemaakt.

ZIEGLER^{67c} heeft een aantal voorwaarden geformuleerd waaraan een reactie moet voldoen om in principe geschikt te zijn voor de synthese van macrocycli. Als cyclisatiereacties komen alleen reacties in aanmerking die bij het bimoleculaire acyclische analogon snel en zonder nevenreacties verlopen. Bij cyclisatiereacties waarbij macrocycli worden gevormd, kunnen zich complicaties voordoen die niet optreden bij de synthese van klassieke ringen. Zo mag de ringsluitingsreactie niet merkbaar reversibel zijn, omdat anders een lage stationaire concentratie aan uitgangsstof niet is

* Indien een condensatiemiddel wordt gebruikt, zal de reactiesnelheid ook van de concentratie van het condensatiemiddel afhangen. Meestal wordt deze concentratie groot gekozen; de cyclisatie is dan een pseudo-eerste-orde reactie.

te bereiken. Uitgangsstof en reactieproduct mogen niet reageren met het oplosmiddel of met elkaar. Indien de reactiesnelheidsconstante k niet groot is, kost het zeer veel tijd om een lage stationaire concentratie $[A]_{st}$ te bereiken.

2. Reactie van twee of meer bifunctionele moleculen. De vorming van een cyclus uit twee brokstukken verloopt meestal op een wijze die schematisch is weergegeven in vgl. 11:



Volgens ZIEGLER^{67c} worden, bij reacties van dit type, macrocycli alleen in bijzondere gevallen in goede opbrengst verkregen. De oorzaak hiervan is volgens hem, dat de grote verdunning die nodig is voor de tweede stap, de eerste reactiestap vertraagt, terwijl bij een grotere doseersnelheid de stationaire concentratie ontoelaatbaar groot wordt. Reactie 11 zou alleen goede resultaten geven indien de intermoleculaire nevenreacties sterisch minder gunstig zijn dan de reacties volgens 11 (zie ref. 67c, 75 en daar vermelde literatuur).

Dat reacties volgens 11 minder goed zullen verlopen dan cyclisaties volgens vgl. 10 is moeilijker in te zien dan ZIEGLER onderstelt. Stel dat B en C met dezelfde snelheid aan het reactiemedium worden toegevoegd. De doseersnelheid w is het aantal mol. B (of C) dat per tijdseenheid bij een volume-eenheid van het reactiemedium wordt gevoegd. Indien de bimoleculaire nevenreacties geen rol van betekenis spelen en de concentraties van B, C en D stationair zijn, geldt:

$$w - k_2[B]_{st}[C]_{st} = 0 \quad [B]_{st} = [C]_{st}$$

$$w - k_c[D]_{st} = 0$$

$$k_2[B]_{st}^2 = k_c[D]_{st}$$

Indien de reactiesnelheidsconstanten niet bekend zijn, weten we evenmin de verhouding van $[B]_{st}$ tot $[D]_{st}$. Over het optreden van bimoleculaire nevenreacties valt dan niet veel met zekerheid te zeggen. Echter, verlaging van de doseersnelheid met een factor a verkleint $[D]_{st}$ met eenzelfde factor, $[B]_{st}$ en $[C]_{st}$ echter slechts met een factor \sqrt{a} . De invloed van de verlaging van de doseersnelheid op de concentraties van B en C is dus geringer dan de invloed op

de concentratie van D. Het gevolg is, dat zich bij reacties volgens **11** eerder ongewenste bimoleculaire reacties zullen voordoen dan bij de cyclisaties volgens **10**. Indien echter de reactiesnelheidsconstanten k_2 en k_c voldoende groot zijn, en daardoor alle stationaire concentraties laag, dan zal de cyclus R_2 in hoge opbrengst kunnen worden verkregen. Hiervan zijn in de literatuur meerdere voorbeelden bekend (zie bijv. ref. 79 en 80). Het feit dat bij verschillende cyclisaties, vooral in het „Ringbildungsminimum”, dikwijls redelijke opbrengsten aan cyclisch dimeer worden verkregen, is hiermee in overeenstemming (zie bijv. ref. 81 en 82).

3.4. Pogingen tot omzetting van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (**66b**) in N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (**57b**)

Om het in § 3.2.2 beschreven N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (**66b**, pag. 35) om te zetten in de diansaverbinding N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (**57b**) moet een „halo-amine"-cyclisatie worden uitgevoerd. Om enige ervaring te krijgen met dit type reactie werd eerst getracht N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen te bereiden door alkylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen. Bovendien wilden we de tetraethylverbinding als modelstof gebruiken bij reacties waarbij de broomatomen worden vervangen door lange ketens (vgl. **5b**, pag. 16).

De alkylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met ethylbromide o.i.v. natriumhydroxideoplossing, onder omstandigheden welke werden toegepast bij de synthese van N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzeen (§ 2.4), gaf een mengsel van stoffen. Blijkens het infraroodspectrum was de alkylering niet volledig verlopen. Hetzelfde negatieve resultaat werd verkregen bij de alkylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met diethylsulfaat of triethylfosfaat. (De bereiding van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen kon later op twee andere manieren worden gerealiseerd). Ook de synthese van de overeenkomstige tetramethylverbinding door Eschweiler-Clarke-methylering (zie exp. gedeelte, pag. 57) van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen gelukte niet; de tetramethylverbinding werd wel op een andere wijze verkregen (zie pag. 57).

Uit al de bovengenoemde mislukkingen, die misschien ten dele zijn veroorzaakt door de geringe oplosbaarheid van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen in bij de alkylering gebruikte oplosmiddelen, blijkt dat de stikstofatomen in dit diamine moeilijk worden gealkyleerd.

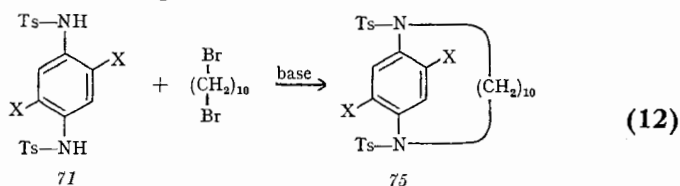
LÜTTRINGHAUS en SIMON²³ hebben de laatste stap in de synthese van de ongesubstitueerde diansaverbinding *57a* volgens vgl. 7 uitgevoerd door N,N'-bis(10-broomdecyl)-p-diaminobenzeen-bis-waterstofbromide langzaam te voegen bij een kokende suspensie van kaliumcarbonaat in amylalcohol (kp 128–132°).

Bij een onder vrijwel dezelfde omstandigheden uitgevoerde reactie met een oplossing van N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen-bis-waterstofbromide, ontstond een mengsel van stoffen waaruit slechts een zeer kleine hoeveelheid (32.5 mg uit 3.25 g van bovengenoemd zout) van een onzuivere stof kon worden geïsoleerd, die blijkens het infraroodabsorptiespectrum de diansaverbinding *57b* zou kunnen bevatten. In het overige deel van het reactieproduct zijn nog NH groepen aanwezig, zoals blijkt uit het infraroodabsorptiespectrum. Een geheel negatief resultaat kregen we bij gebruik van N,N-dimethylformamide i.p.v. 1-pentanol als oplosmiddel.

Gezien de moeilijkheden die optraden bij de N-alkylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen, wekt het geen verwondering dat bovengenoemde cyclisatie op deze wijze mislukte.

3.5. Synthese van diansaverbindingen via monoansaverbindingen

De moeilijkheden die optraden bij de N-alkylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen, deden zich niet voor bij de N-alkylering van N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (zie § 3.2.1). Dit bracht ons er toe de volgende reacties uit te voeren:



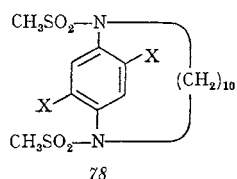
a. X = H, b. X = Br, c. X = OCH₃

Na verwijdering van de tosylgroepen moet dan nog het tweede hengsel worden aangebracht.

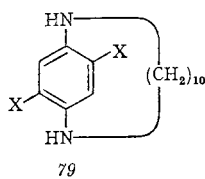
De synthese van macrocycli uit equimoleculaire hoeveelheden N,N'-bis(arylsulfonyl)diamine of N,N'-bis(alkylsulfonyl)diamine en α,ω -dibromide o.i.v. base is in de literatuur meerdere malen beschreven^{66, 67c, 83-88}. De verbindingen **75a** en **75b*** werden door ons in matige opbrengst verkregen door een oplossing van equimoleculaire hoeveelheden **71a** resp. **71b** en 1,10-dibroomdecaan in N,N-dimethylformamide langzaam te voegen bij een suspensie van kaliumcarbonaat in hetzelfde oplosmiddel. Dit soort cyclisaties wordt vaker op deze wijze uitgevoerd (ref. 85, 86, 88).

Omdat N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (**71c**) vrijwel onoplosbaar is in N,N-dimethylformamide, werd bij de bereiding van N,N'-ditosyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (**75c**) een wat andere werkwijze toegepast. We hebben geprobeerd de cyclisatie uit te voeren door equimoleculaire hoeveelheden dinatriumverbinding van **71c** en 1,10-dibroomdecaan met elkaar te laten reageren; deze werkwijze is ook toegepast door STETTER en ROOS⁶⁶ bij de synthese van macrocyclische verbindingen. De opbrengst aan het gewenste cyclische product **75c** was echter slechts gering, wat werd veroorzaakt door de slechte oplosbaarheid van de dinatriumverbinding in methanol en in mengsels van methanol en N,N-dimethylformamide.

Moeilijkheden t.g.v. te geringe oplosbaarheid deden zich niet voor bij de synthese van N,N'-dimesyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (**78c**). Deze verbinding, in goede opbrengst verkregen, diende als tussenproduct voor de synthese van diansaverbinding **57c**.



c. X = OCH₃



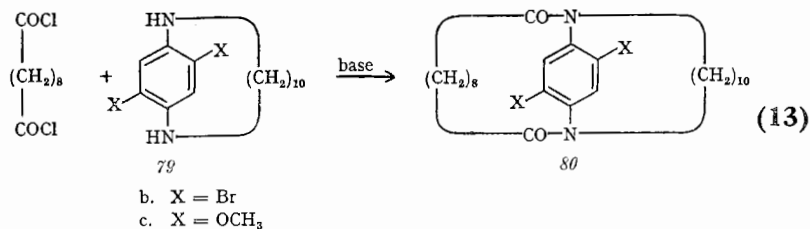
a. X = H
b. X = Br
c. X = OCH₃

De afsplitsing van de tosyl- resp. mesylgroepen werd weer uitgevoerd volgens de in § 3.2.2 behandelde methode van WEISBLAT en medewerkers. Op deze manier kregen wij de cyclische diaminen

* SMITH⁷⁸ heeft een nieuw nomenclatuursysteem voorgesteld voor „bridged aromatic compounds”. De naam van verbinding **75b** zou volgens dit systeem zijn: 14,17-dibroom-1,12-ditosyl-1,12-diaza[12]paracyclofaan.

79a en 79b; deze verbindingen zijn stabiele vaste stoffen. De overeenkomstige dimethoxyverbinding 79c werd geïsoleerd in de vorm van een olie die aan de lucht groenblauw kleurde.

Het tweede hengel werd aangebracht door de diaminen 79b en 79c te laten reageren met sebaçoylchloride (vgl. 13).

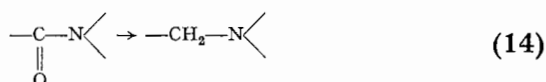


De reactie tussen een diamine en een dicarbonzuurchloride in hoge verdunning is reeds „in vorgeschichtlichen Zeiten der Chemie der vielgliedrigen Ringe”⁸⁹ door RUGGLI⁹⁰ toegepast bij de synthese van macrocycli. Dezelfde reactie is door STETTER c.s.^{79, 80, 91, 92}, en later door andere onderzoekers^{93, 94}, gebruikt voor de bereiding van macrocyclische verbindingen. Deze cyclisaties zijn wat moeilijker uit te voeren dan die, weergegeven in vgl. 12, omdat de twee reactiepartners nu gelijktijdig, langzaam moeten worden toegevoegd aan het medium waarin de reactie moet plaats hebben. In de genoemde literatuur worden oplossingen van diamine en dicarbonzuurchloride in mol. verhouding 2:1 langzaam bij een oplosmiddel gevoegd. Het diamine fungeert hierbij dus als HCl-bindend middel. STETTER en medewerkers kregen minder goede resultaten door hiervoor tertiaire aminen⁷⁹ of pyridine⁹¹ te nemen. Bij de synthese van 80b hebben wij pyridine als HCl-acceptor gebruikt en bij de synthese van 80c pyridine of triethylamine.

Een van de redenen waarom de synthese van de monoansa-verbindingen niet is uitgevoerd met sebaçoylchloride, is de slechte oplosbaarheid van de uitgangsstoffen 64b en 64c (zie pag. 18).

3.6. Reductie van amiden tot aminen

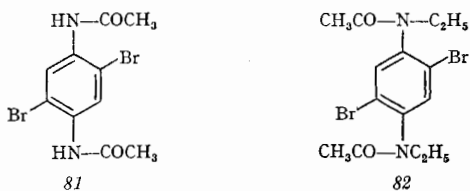
De reductie van amiden tot aminen:



kan op diverse manieren worden uitgevoerd. Een overzicht van de tot 1956 in de literatuur beschreven methoden is gegeven door

SCHRÖTER^{67d}. Het meest gebruikte reagens is lithiualuminiumhydride. In het boek „Reduction with Complex Metal Hydrides” van GAYLORD^{95a} is een hoofdstuk gewijd aan de reductie van amidén. Naast de daar behandelde reagentia zijn de laatste jaren ook nog andere complexe metaalhydriden gebruikt voor de reductie van amidén tot aminen (zie o.a. ref. 96).

We hebben de amidén 81, 82, 80b en 80c gereduceerd met lithiualuminiumhydride.

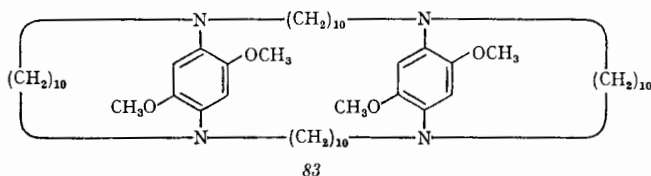


Bij de reductie van N,N'-diacetyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (81) werd, na acetylering, N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (82) verkregen in een opbrengst van 16 %. De reductie van deze laatste stof (82) gaf N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen, eveneens in een opbrengst van 16 %. De lage opbrengsten bij deze reducties zijn waarschijnlijk te wijten aan het optreden van debromering. Deze nevenreactie trad ook op bij de reductie van 80b met lithiualuminiumhydride. Het gewenste N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (57b) kon niet in zuivere toestand worden geïsoleerd. We hebben o.a. om deze reden de synthese (zie hoofdstuk 4) niet voor-gezet met deze diansaverbinding.

Het meest uitvoerig onderzocht werd de reductie van het amide 80c met lithiualuminiumhydride, in verschillende oplosmiddelen, waarbij steeds bijproducten de opwerking van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) bemoeilijkten.

Met diboraan, dat in de laatste jaren is gebruikt voor de reductie van amidén tot aminen⁹⁷⁻⁹⁹, ontstaan volgens BROWN en HEIM⁹⁸ in tegenstelling met lithiualuminiumhydride^{95a, 100, 101} geen nevenproducten. In overeenstemming hiermee werd 57c in goede opbrengst verkregen door reductie van 80c met diboraan; bij de reductie van 80b met diboraan kon de diansaverbinding 57b evenwel niet worden geïsoleerd.

De omzetting van een onzuivere portie amide 80c met diboraan gaf naast het hoofdproduct 57c een hoeveelheid dimeer, dat waarschijnlijk de structuur 83 heeft.

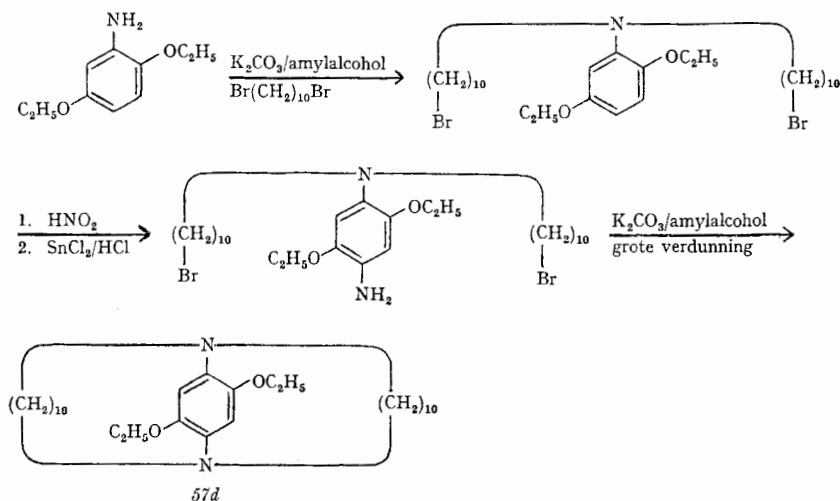


3.7. Synthese van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) via N,N-bis(10-broomdecyl)-2,5-dimethoxyaniline

In het begin van het onderzoek was onze aandacht voornamelijk gericht op de synthese van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (57b). De bereiding van de overeenkomstige dimethoxyverbinding (57c) is daarna op vrijwel analoge wijze uitgevoerd, hoewel dit niet betekent dat de dimethoxyverbinding 57c niet bereid kan worden uit N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen, volgens de laatste stap in reactieschema 7 (zie pag. 30). Uit het volgende blijkt, dat N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen ook op een eenvoudiger manier kan worden gesynthetiseerd.

In 1965 heeft SCHILL²¹ de synthese van de diansaverbinding 57d beschreven volgens reactieschema 15.

Reactieschema 15



SCHILL verkreeg 57d in een opbrengst van 17 %, berekend op 2,5-diethoxyaniline. Volgens hetzelfde reactieschema hebben wij

de dimethoxyverbinding 57c bereid. Omdat de werkwijze van SCHILL zich niet goed leent voor de synthese van grotere hoeveelheden, hebben wij deze wat gewijzigd. Door ons werd zo de niet geheel zuivere dimethoxyverbinding (57c) verkregen in een opbrengst van 5.8 %, berekend op 2,5-dimethoxyaniline.

3.8. Experimenteel gedeelte

3.8.1 ALGEMENE OPMERKINGEN

Voor algemene opmerkingen wordt eveneens verwezen naar § 2.4.

De meeste oplosmiddelen werden gezuiverd volgens methoden die zijn vermeld in ref. 35. N,N-dimethylformamide (DMF) werd gedroogd met calciumoxide, daarna van calciumoxide gedestilleerd in vacuo (kp 47.2–47.5°/15 mm, n_D^{20} 1.4305; lit. ⁶⁷¹: kp 153°/760 mm, n_D^{25} 1.4269) en in het donker bewaard in een goed sluitende fles. Tetrahydrofuran, gecontroleerd op peroxiden met een oplossing van V_2O_5 in verdund zwavelzuur⁶⁷¹, werd gezuiverd door behandeling met kaliumhydroxide, volgens een methode, aangegeven in ref. 67i, en op natrium bewaard onder stikstof. Voor gebruik als oplosmiddel bij reducties werd tetrahydrofuran bovendien – juist vóór de reactie –

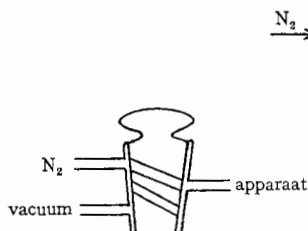


Fig. 3.1. „Patentkraan”.

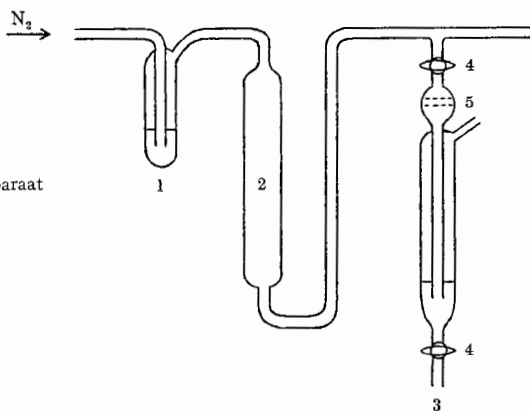


Fig. 3.2. 1. bellenteller 2. droogtoren gevuld met magnesiumperchloraat
3. „terugslagvat” (gedeeltelijk gevuld met kwik) met kranen (4) en glasfilter (5).

gedestilleerd van lithiumaluminiumhydride (waterbad); kp 66°, n_D^{20} 1.4075 (lit. ⁶⁷¹: kp 66°/760 mm, n_D^{20} 1.4070). 1-Pentanol werd gedroogd met kaliumcarbonaat en daarna gedestilleerd van calciumoxide; kp 136.8–138.0°, n_D^{20} 1.4109 (lit. ^{102a}: kp 138.06°/760 mm, n_D^{20} 1.40999). p-Tolueensulfochloride werd gezuiverd door kristallisatie uit een mengsel van benzeen en petroleumether^{35b}; smp 68.5–69.5° (lit. ^{35b}: smp 69°).

Voor de verbreking van de S–N binding in sulfonamiden volgens de methode van WEISBLAT c.s.⁷³ werd een oplossing van waterstofbromide in watervrij azijnzuur gebruikt. Bij cyclisatiereacties en kolomchromatografie werden gezuiverde oplosmiddelen gebruikt. Tenzij anders is aangegeven werd voor kolomchromatografie

over aluminiumoxide gebruik gemaakt van een product („aktiv, neutral”) van Merck A.G. De activiteit werd alleen bepaald¹⁰³ in de gevallen dat deze verlaagd werd door het toevoegen van water¹⁰⁴. Bij de bereiding van monoansaverbindingen werd kaliumcarbonaat eerst enkele uren verwarmd op 150°.

Gaschromatogrammen werden opgenomen met een F. & M. gaschromatograaf, type 801, waarbij helium als draaggas werd gebruikt.

Veel experimenten, beschreven in de hoofdstukken 3 en 4, werden onder stikstof uitgevoerd. Behalve gegevens uit enkele publicaties^{105,106} werden waardevolle aanwijzingen verkregen van Dr. H. J. DE LIEFDE MEIJER van het anorg. chem. laboratorium te Groningen. De eigenschappen van de door ons bereide verbindingen zijn zodanig, dat wij minder zorgvuldig konden zijn bij het uitsluiten van zuurstof dan de genoemde onderzoekers. Zo werden de oplosmiddelen (behalve in één geval waar dit is aangegeven) niet bevrijd van opgeloste zuurstof. Bij de meeste experimenten werd de stikstof („extra zuivere”; A. W. Hoek, Schiedam) niet gezuiverd.

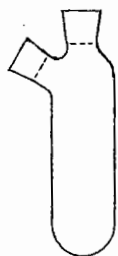


Fig. 3.3.

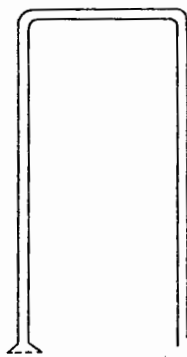


Fig. 3.4.



Fig. 3.5.

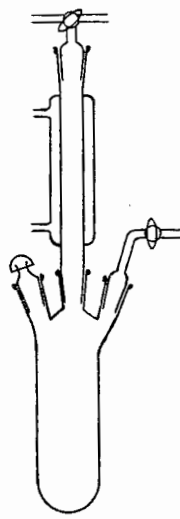


Fig. 3.6.

In navolging van HERZOG en DEHNERT¹⁰⁶ hebben wij veel gebruik gemaakt van „patentkranen”. De apparatuur (voorzien van een „patentkraan”, zie fig. 3.1) waarin de reacties werden uitgevoerd was dan met een stikstofcylinder verbonden via de opstelling die schematisch is weergegeven in fig. 3.2.

Zuurstof werd uit het apparaat, waarin de reacties werden uitgevoerd, verwijderd door driemaal evacueren (waterstraalpomp) en vullen met stikstof. In een later stadium van het onderzoek (enkele experimenten beschreven in hoofdstuk 4) werd gebruik gemaakt van een „inert gas-vacuum system”, beschreven door DE LIEFDE MEIJER c.s.¹⁰⁵.

Alle door ons bereide verbindingen zijn in vaste toestand aan de lucht bij kamertemperatuur redelijk stabiel, zodat bij het manipuleren hiermee onder deze omstandigheden zuurstof niet uitgesloten behoefde te worden. Het omkristalliseren gebeurde meestal onder stikstof, waarbij de oplossingen langzaam (8–24 uur) werden afgekoeld in een mengsel van aceton en vast CO₂ (bij te snel afkoelen bleven

veel verbindingen in oplossing of sloegen als een olie neer). Bij omkristallisaties werd veel gebruik gemaakt van kolfjes met 2 of 3 halzen met B 14 slijpstuk (fig. 3.3 en 3.6).

Bij kristallisaties waarbij de oplossing niet behoefde te worden gekookt, werd de om te kristalliseren stof in een kolfje (fig. 3.3), voorzien van „patentkraan” en rubber-„cap”, gebracht. Nadat de zuurstof was verwijderd werd m.b.v. een injectiespuit oplosmiddel door de rubber-„cap” toegevoegd. Na afkoelen werd de moederloog verwijderd op één van de volgende manieren:

1. overschenken of pipetteren in een stikstofstroom;
2. overpersen door een tweemaal omgebogen metalen canule (inwendige diameter 0.2–1.0 mm);
3. overpersen door een glazen heveltje, voorzien van een klein glasfilter (fig. 3.4);
4. overpersen door een glasfilter (fig. 3.5).

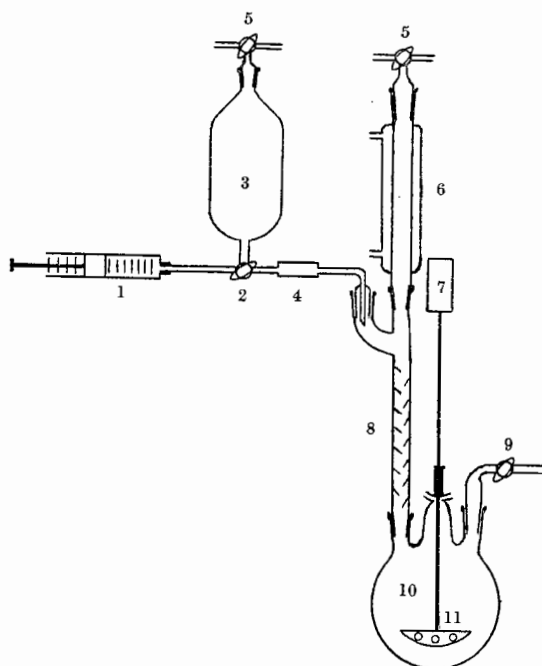


Fig. 3.7. 1. injectiespuit (50 ml), geplaatst in een „Braun-doseerapparaat”
2. „Saco-kraan” 3. voorraadvat 4. silicon-rubberslang 5. „patentkraan”
6. koeler 7. roermotor 8. Vigreux-opzet 9. kraan 10. rondkolf 11. roerder.

Onoplosbare verontreinigingen werden op dezelfde wijze verwijderd. De ervaringen waren bij de meeste verbindingen het gunstigst met methode 2. De metalen canules zijn aan de uiteinden enigszins scheef geslepen, zodat ze gemakkelijk door de rubber-„caps” kunnen worden geprikt. Voor het overpersen van de moederloog is meestal een overdruk van enkele cm kwik voldoende. Alle onderdelen van de apparatuur zijn door haakjes en veertjes aan elkaar bevestigd.

Reacties of kristallisaties waarbij moest worden gekookt, werden meestal uitgevoerd in een apparaat, weergegeven in fig. 3.6. Oplosmiddel werd hierbij toege-

voegd m.b.v. een injectiespuit of met een druppeltrechter met „pressure-equalizing tube”^{107a}. Bij sublimaties werden standaard-apparaten^{107b,108}, voorzien van een „patentkraan”, gebruikt. Enkele gefractioneerde sublimaties werden met succes verricht met het „ringetjes-sublimeerapparaat” beschreven door SIXMA en WYNBERG¹⁰⁹.

Cyclisatiereacties, waarbij een kokend oplosmiddel werd gebruikt, zijn veelal uitgevoerd met de apparatuur, schematisch weergegeven in fig. 3.7.

Het doseren gebeurde met een „Dauerinfusionsgerät” van de firma B. Braun, Melsungen, B.R.D. Met dit doseerapparaat kan de toevoersnelheid worden geregeld (0.075–300 ml/uur). De gehele apparatuur, het voorraadvat (3) inclusief, werd vóór de reactie gevuld met stikstof. De injectiespuit (1) kan worden gevuld door de „Saco-kraan” in de juiste stand te draaien en de zuiger van de injectiespuit naar links te bewegen. Tijdens de reactie is kraan 9 gesloten; de cyclisatie geschiedt dus in een „rustende” stikstofatmosfeer. Tijdens de cyclisatiereacties werd met een constante snelheid geroerd; in het teflonroerblad waren gaten geboord waardoor het effect van het roeren werd vergroot. Bij de bereiding van verschillende verbindingen werd zeer heftig gekookt, waardoor in de Vigreux-opzet(ten) al een aanzienlijke verdunning optrad. Bij cyclisatiereacties waarbij het oplosmiddel niet tot koken werd verhit was de Vigreux-opzet (8) niet aanwezig en werd een oplossing van de te cycliseren stof direct in het oplosmiddel in de kolf (10) gedruppeld. Bij de synthese van verbinding 80c was, om het gescheiden toedruppelen van twee oplossingen mogelijk te maken, nog een tweede injectiespuit, Vigreux-opzet en koeler nodig. De overdruk in het reactievat bedroeg, bij gebruik van het Braun-doseerapparaat, nooit meer dan enkele mm's kwikdruk om lekken van de spuit te verhinderen.

In het begin van het onderzoek hadden we niet de beschikking over het bovengenoemde doseerapparaat. Gebruik werd toen gemaakt van Hershberg-druppeltrechters¹¹⁰ of van druppeltrechters met „Mariottse buis” en teflon ventiel (Normag, Hofheim am Taunus, B.R.D.). In géén van beide laatstgenoemde gevallen kon de doseersnelheid constant worden gehouden. Bij de bereiding van het diamide 80b werden oplossingen van de twee reactanten d.m.v. buretten toegedruppeld aan een oplossing van pyridine in benzeen.

3.8.2. UITGANGSSTOFFEN EN MODELSTOFFEN VOOR DE SYNTHESE VAN N,N'-BIS(10-BROOMDECYL)-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (66b)

1,10-Decaandiol

Deze verbinding werd bereid op een wijze analoog aan die van 1,6-hexaandiol^{34b}. Opbrengst 74–85 %, kp 144–145°/1.5 mm, smp 70.4–71.5° (lit. ¹¹¹: kp 150–151°/3 mm, smp 70.8–71.8°).

1,10-Dibroomdecaan

1,10-Decaandiol werd met waterstofbromide^{34c} omgezet in 1,10-dibroomdecaan^{34d}. Opbrengst 90 %, kp 105.5–160.0°/0.4 mm, n_D^{30} 1.4908 (lit. ^{34d}: opbrengst 90 %, kp 139–142°/2 mm).

1-Broom-10-(p-methoxyfenoxy)-decaan

De synthese van deze verbinding uit p-methoxyfenol en 1,10-dibroomdecaan o.i.v. base geschiedde volgens een voorschrift van ZIEGLER en WEBER¹¹². Het product werd echter niet gezuiverd door destillatie bij lage druk, maar door kristallisatie uit absolute ethanol. De opbrengst aan 1-broom-10-(p-methoxyfenoxy)-decaan (witte stof met smp 62.6–63.5°) bedroeg 65 % berekend op p-methoxyfenol (lit. ¹¹²: opbrengst 65 %, smp 61–62°).

N,N'-Bis[10-(*p*-methoxyfenoxy)-decyl]-*p*-diaminobenzeen (65a)

Deze verbinding werd bereid op de wijze zoals is aangegeven op pag. 56 en volgens LÜTTRINGHAUS en SIMON²³. Het ruwe reactieproduct, volgens de laatste methode verkregen, hebben wij in tegenstelling tot deze auteurs niet gesublimeerd maar gezuiverd door kristallisatie uit benzeen en uit een 5:1 mengsel van chloroform en petroleumether (kp 40–60°). De opbrengst aan enigszins gele stof (65a), met smp 126.0–127.0°, bedroeg 37 % (lit. ²³; kleurloze blaadjes, smp 127–128°, opbrengst 32.5 %).

UV spectrum (dioxan): maxima bij 264 mμ (log ε 4.22), 335 mμ (log ε 3.41) en een schouder bij 291 mμ (log ε 3.96). PMR spectrum (10-proc. oplossing in trifluorazijnzuur): singulet τ 2.15 (protonen van de „centrale” benzeenkern), singulet τ 2.95 (protonen van de twee andere benzeenkernen), slecht opgesplitste pieken tussen τ 5.5 en 6.5 (NCH₂, OCH₂, OCH₃), breed signaal tussen τ 7.8 en 8.8 met daarop een scherpe piek bij τ 8.59 (CH₂ van de rest van het molecuul). Integratieverhouding 1:2:4:9; berekend 2:4:7:16.

N,N'-Ditosyl-*p*-diaminobenzeen (71a)

Bij de bereiding van *N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen volgens het voorschrift van STETTER en ROOS⁶⁶ kregen wij een niet geheel wit product met een te laag smeltpunt. We hebben deze stof als volgt gezuiverd: 91 g (smp 269–272°) werd opgelost in een mengsel van 625 ml 1*N* kaliumhydroxideoplossing en 200 ml methanol. Deze oplossing werd met norit een half uur geroerd en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd onder roeren aangezuurd met 4*N* zoutzuur. Het neerslag werd afgezogen, gewassen met water en met methanol en vervolgens omgekristalliseerd uit 2 liter van een 1:3 mengsel van DMF en methanol. Verkregen werd 79 g (63 %) witte stof met smp 274–275° (lit. ⁶⁶; opbrengst 83 %, smp 275–276°).

IR spectrum (KBr): o.a. absorpties bij 3220 cm⁻¹ (N–H), 1315 en 1155 cm⁻¹ (SO₂). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 225 mμ (log ε 4.42) en een schouder bij ongeveer 245 mμ.

N,N'-Ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (71b)

Een oplossing van 26.6 g (0.100 mol) 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen in 320 ml gezuiverde pyridine werd in een stikstofatmosfeer onder roeren in 45 minuten gedruppeld bij 76 g (0.40 mol) tosylchloride, opgelost in 350 ml op natrium gedroogde ether. Door koelen werd de temperatuur tussen –12 en –15° gehouden. Tijdens het toedruppelen sloeg in het oranje reactiemengsel vaste stof neer. De suspensie werd nog 5 uur geroerd, waarbij de temperatuur langzaam op 15° werd gebracht. Na een nacht bij kamertemperatuur werd de gehele massa gegoten op 2.5 liter ijs en water; de vaste stof werd afgezogen, gewassen met 4 liter water, daarna met 0.30 liter ether en vervolgens viermaal uitgetrokken met 0.25 liter kokende methanol. De stof die hierbij niet in oplossing ging, werd behandeld met een mengsel van 0.1 *N* natriumhydroxideoplossing (2.0 liter) en 0.40 liter methanol. Hierbij ontstond een troebele oplossing, die even werd geroerd met norit en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd onder roeren langzaam aangezuurd met 2*N* zoutzuur. Hierbij sloeg vaste stof neer; deze werd afgezogen, gewassen met 2.0 liter water en daarna met 0.25 liter methanol. Verkregen werd 46.6 g (81 %) *N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (71b) als witte stof met smp 276.5–277.5°. Het smeltpunt veranderde niet door kristallisatie uit een 1:3 mengsel van DMF en methanol.

De verbinding 71b is in de meeste organische oplosmiddelen nagenoeg niet oplosbaar, in DMF daarentegen, ook bij kamertemperatuur, vrij goed.

IR spectrum (KBr): o.a. een absorptie bij 3240 cm⁻¹ (N–H); in het gebied van

de SO_2 trillingen absorpties bij 1360, 1330 en 1157 cm^{-1} . UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij $225\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.62), schouder bij $257\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.12).

Analyse: gev. C 41.7, 41.9; H 3.0, 3.3; Br 27.5, 27.8;
 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (574.34) ber. C 41.83; H 3.16; Br 27.83;
 gev. N 4.9, 4.9; S 10.7, 10.7
 ber. N 4.88; S 11.16

N,N'-Diethyl-*N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen (76a)

Deze verbinding werd bereid door *N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen in alkalisch milieu te alkyleren met diethylsulfaat, analoog aan een voorschrift van Willstätter en Pfannenstiel¹³ voor de bereiding van de overeenkomstige dimethylverbinding. *N,N'*-diethyl-*N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen werd verkregen als een witte stof met smp $203.5\text{--}205.0^\circ$. Deze stof is goed oplosbaar in chloroform, dichloormethaan, heet benzeen en DMF; zeer weinig in kokende ethanol, methanol, tetrachloorkoolstof en ether. Voor de bepaling van analyses en spectra werd de stof omgekristalliseerd uit aceton; smp $204.5\text{--}205.2^\circ$.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. absorpties bij 1343 en 1167 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij $229\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.35). PMR spectrum (deuteriochloroform): A_2B_2 systeem τ 2.67 (aromaatprotonen van de tosylgroepen), singulet τ 3.03 (protonen van de „centrale” benzeenkern), quadruplet τ 6.42 (NCH_2CH_3), singulet τ 7.59 (CH_3), triplet τ 8.93 (NCH_2CH_3 , J 7 cps).

Analyse: gev. C 60.8, 60.9; H 6.0, 6.1; N 5.8, 5.9;
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (472.63) ber. C 60.99; H 5.97; N 5.93;
 gev. S 13.5, 13.6
 ber. S 13.57

N,N'-Diethyl-*N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (76b)

De beste resultaten werden verkregen volgens de onderstaande werkwijze.

3.24 g (0.141 g.at) natrium werd met 235 ml methanol omgezet in een natrium-methanolaatoplossing. Hierbij werd onder roeren 40.0 g (0.0696 mol) *N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (71b) gevoegd. De suspensie werd 2 uur gekookt onder terugvloeiing, waarna 350 ml DMF werd toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur op 80° gehouden; de vaste stof loste hierbij op. Daarna werd de methanol bij ca. 20 mm afgedestilleerd en de temperatuur van het residu op 50° gebracht. Onder roeren werd hierbij in 10 minuten een oplossing gevoegd van 27.3 g (0.175 mol) ethyljodide in 100 ml DMF. De temperatuur steeg tot 80° ; de groene oplossing werd nog 3 uur bij dezelfde temperatuur geroerd. Na een nacht bij kamertemperatuur was vrijwel witte stof uitgekristalliseerd; deze werd afgezogen, gewassen met 100 ml DMF, met 50 ml methanol en daarna met 0.50 liter water. Kristallisatie uit een mengsel van 400 ml DMF en 500 ml methanol gaf 35.8 g (82 %) 76b als witte stof met smp $218.0\text{--}219.3^\circ$; bij afkoelen, of ook door de stof even op 220° te houden, stolde de smelt weer. Het smeltpunt is dan $228.0\text{--}228.5^\circ$. De verbinding kan ook worden gezuiverd door kristallisatie uit ijsazijn of een mengsel van aceton en water. In sommige gevallen werd hierbij de hoogsmeltende modificatie of een mengsel van beide vormen verkregen. Door de hoogsmeltende vorm 2 uur op 150° te verwarmen werd deze omgezet in de laagsmeltende (geen gewichtsverandering). *N,N'*-diethyl-*N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (laagsmeltende vorm) is vrij goed oplosbaar in kokende aceton, ijsazijn, benzeen en DMF, veel minder in ether, kokende petroleumether (kp $80\text{--}100^\circ$), tetrachloorkoolstof, methanol en ethanol.

Van beide modificaties werden IR spectra opgenomen. De spectra van 0.05 mol. oplossingen in dichloormethaan zijn identiek, terwijl die van KBr-plaatjes onder-

ling ook vrijwel geen verschil vertonen. De oplossingen gaven in het gebied van de SO_2 vibraties sterke absorpties bij 1352, 1168 cm^{-1} en een schouder bij 1150 cm^{-1} ; de spectra van de KBr-plaatjes vertoonden in bovengenoemd gebied drie, ongeveer even sterke, absorptiepieken, nl. bij 1352, 1167 en 1150 cm^{-1} .

Voor de overige spectra werd de laagsmeltende vorm gebruikt. UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 229 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.49) en een schouder bij ongeveer 295 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.07). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): A_2B_2 systeem τ 2.52 (aromaatprotonen van de tosylgroepen), singulet τ 2.69 (protonen aan de „centrale” benzeenkern), quadruplet τ 6.40 (NCH_2CH_3), singulet τ 7.54 (CH_3), triplet τ 8.87 (NCH_2CH_3 , J 7 cps).

Analyse:	gev. C 45.6, 45.7;	H 4.0, 4.3;	N 4.6, 4.6;
$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (630.45) ber.	C 45.72;	H 4.16;	N 4.45;
	gev. S 10.0, 10.4		
	ber. S 10.17		

Evenals bij andere N-alkyleringen van N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen verliep de reactie, bij dezelfde temperatuur uitgevoerd, met minder goede opbrengst indien de methanol niet werd afgedestilleerd.

N,N'-Bis[10-(*p*-methoxyfenoxy)-decyl]-N,N'-ditosyl-*p*-diaminobenzeen (72a)

Bij een oplossing van natriummethanolaat uit 1.20 g (52 mg. at) natrium en 100 ml methanol werd 10.41 g (25.0 m.mol.) N,N'-ditosyl-*p*-diaminobenzeen (71a), opgelost in 65 ml DMF, gevoegd. Na een half uur koken onder terugvloeiing, waarbij een wit neerslag ontstond, werd bij deze suspensie onder roeren gevoegd een tot 30° verwarmde oplossing van 17.10 g (49.8 m.mol) 1-broom-10-(*p*-methoxyfenoxy)-decaan in een mengsel van 130 ml DMF en 15 ml dioxan. Het geheel werd 9 uur verwarmd op een stoombad, waarbij de vaste stof in oplossing ging; het reactiemengsel werd in vacuo ingedampt tot ca. 150 ml. Bij het residu werd in kleine porties 200 ml water gevoegd. Het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen en achtereenvolgens gewassen met water, 275 ml methanol, 50 ml ethanol en 50 ml petroleumether (kp 60–80°). Om eventueel aanwezig niet-volledig gealkyleerd product te verwijderen werd de vaste stof gesuspenderd in een oplossing van 4 g kaliumhydroxide in een mengsel van 200 ml water en 300 ml methanol. De niet opgeloste vaste stof werd weer afgezogen, gewassen met water en tweemaal gewassen met 0.25 liter kokende methanol. Verkregen werd 10.2 g (43 %) N,N'-bis[10-(*p*-methoxyfenoxy)-decyl]-N,N'-ditosyl-*p*-diaminobenzeen (72a); witte stof met smp 104.5–105.5°. Het smeltpunt werd niet verhoogd door twee kristallisaties uit mengsels van DMF en methanol. Voor de bepaling van analyses en spectra werd de stof nog omgekristalliseerd uit absolute ethanol (1 g uit 50 ml). Verbindig 72a is bij kamertemperatuur vrij goed oplosbaar in benzeen, chloroform, dioxan en DMF, veel minder in petroleumether, methanol, ethanol en tetrachloorkoolstof.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. absorpties bij 1342 en 1158 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 227 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.63) en zwakke schouders bij ongeveer 250 en 290 $\text{m}\mu$. PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): A_2B_2 systeem τ 2.70 (arom. protonen van de tosylgroepen), singulet τ 3.05 (protonen van de „centrale” benzeenkern), singulet τ 3.23 (arom. protonen van de groepen $\text{OC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), slecht opgesplitste pieken tussen τ 6.0 en 6.65 (NCH_2 , OCH_2 , OCH_3), singulet τ 7.61 (CH_3 van de tosylgroepen), breed signaal tussen τ 8.1 en 8.85 met daarop een scherpe piek bij τ 8.72 (rest van de protonen). Integratieverhouding 9:4:8:14:6:31, berekend 4:2:4:7:3:16.

<i>Analyse:</i>	gev. C 68.5, 68.9;	H 7.7, 7.8;	N 2.7, 3.0;
$C_{64}H_{72}N_2O_8S_2$ (941.32)	ber. C 68.90;	H 7.71;	N 2.97;
	gev. S 6.5, 6.7		
	ber. S 6.81		

N,N'-Bis(10-broomdecyl)-*N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen (74a)

Bij een oplossing van natriummethanolaat (uit 646 mg, 28.1 mg. at natrium en 15 ml methanol) werd 5.83 g (14.0 m.mol.) *N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen en 50 ml DMF gevoegd en het mengsel 1 uur op 90° verwarmd. De methanol werd in vacuo afgedestilleerd; de temperatuur van het residu werd een uur op 80–90° gehouden. Nadat 50 ml DMF was toegevoegd, werd de suspensie afgekoeld tot 0°; vervolgens werd snel een mengsel van 33.6 g (0.112 mol) 1,10-dibroomdecaan en 25 ml DMF toegevoegd. De temperatuur werd 5.5 uur tussen 80 en 83° gehouden, waarbij een heldere neutrale oplossing ontstond. Het oplosmiddel werd voor het grootste deel bij 15 mm afgedestilleerd; de laatste resten DMF door het residu gedurende 1.5 uur bij een druk van 0.5 mm op 60° te houden. Het residu werd behandeld met 50 ml ether; de onopgeloste stof – hoofdzakelijk natriumbromide – werd afgezogen en gewassen met 75 ml ether. In het filtraat verscheen nog een hoeveelheid vaste stof; deze werd gefiltreerd. De ether werd in vacuo verwijderd. Bij het residu werd 150 ml petroleumether (kp 40–60°) gevoegd. Dit mengsel werd afgekoeld tot –10°; de vaste stof werd afgezogen en gewassen met 75 ml petroleumether. Verkregen werd 8.9 g bijna witte stof met smelttraject 58–61° (troebele smelt). Het petroleumetherfiltraat bevat de overmaat 1,10-dibroomdecaan. De vaste stof werd gechromatografeerd over 330 g aluminiumoxide (activiteit II–III, zuil 45 × 4.2 cm). Elutie met benzeen gaf o.a. een fractie van 5.43 g (45 %) *N,N'*-bis(10-broomdecyl)-*N,N'*-ditosyl-*p*-diaminobenzeen (74a) als witte stof met smp 68.0–69.0° (smeltpuntsmicroscoop). Daarna werd geëluëerd met benzeen-ethermengsels; hierbij werd een stof verkregen met een veel hoger smelttraject. Deze stof werd gezuiverd door twee kristallisaties uit een 1:4 mengsel van aceton en petroleumether (kp 80–100°). Verkregen werd 0.50 g fraaie waterheldere kristallen met smp 189.3–190.2°. Het IR spectrum (Infracord; nujol) van deze stof is vrijwel identiek met het spectrum van authentiek *N,N'*-ditosyl-*N,N'*-decamethyleen-*p*-diaminobenzeen (75a, pag. 58). Een mengsmeltpunt vertoonde geen depressie. Ondanks de grote overmaat 1,10-dibroomdecaan is bij deze reactie dus een kleine hoeveelheid 75a ontstaan.

Voor de bepaling van analyses en opname van spectra werd het product met smp 68.0–69.0° omgekristalliseerd uit een 1:3 mengsel van benzeen en petroleumether (kp 60–80°). Het smeltpunt veranderde hierdoor niet; TLC (silicagel; loopvloeistof ether) gaf één vlek. Bij chromatografie over aluminiumoxide („aktiv, standardisiert”) ontleedde een groot deel van de stof.

IR spectrum (0.06 mol oplossing in dichloormethaan): o.a. absorpties bij 1344 en 1162 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 229 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.35) en een schouder bij ongeveer 255 $\text{m}\mu$. PMR spectrum (6-proc. oplossing in deuteriochloroform): A_2B_2 systeem, τ 2.68 (arom. protonen van de tosylgroepen), singulet τ 3.03 (protonen van de „centrale” benzeenkern), slecht opgesplitst patroon τ 6.35–6.75 (NCH_2 , BrCH_2), singulet τ 7.58 (CH_3), breed signaal τ 8.0–8.9 met daarop een scherpe piek bij τ 8.72 (rest van de protonen). Integratieverhouding 8:4:8:6:33; berekend 4:2:4:3:16.

<i>Analyse:</i>	gev. C 56.2, 56.3;	H 6.7, 6.9;	N 3.5, 3.6;
$C_{40}H_{58}Br_2N_2O_4S_2$ (854.88)	ber. C 56.19;	H 6.84;	N 3.28;
	gev. S 7.8, 7.8		
	ber. S 7.50		

N,N'-Bis(10-broomdecyl)-*N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (74b)

Bij een oplossing van natriummethanolaat, gemaakt uit 1.398 g (60.8 mg.at) natrium en 100 ml methanol, werd 17.22 g (30.0 m.mol) *N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (71b) gevoegd en de ontstane suspensie 2 uur gekookt onder terugvloeiing. Nadat 150 ml DMF was toegevoegd werd 2 uur verwarmd op 80°, waarbij een heldere geelgroene oplossing ontstond. In vacuo werd zoveel oplosmiddel afgedestilleerd tot zuiver DMF overging. Bij de tot 0° afgekoelde oplossing werd snel 130 g (0.43 mol) 1,10-dibroomdecaan en 50 ml DMF gevoegd. De temperatuur van het mengsel werd 3 uur tussen 85 en 87° gehouden, waarbij een kleine hoeveelheid witte stof kristalliseerde. DMF werd voor het grootste deel bij 15 mm afgedestilleerd (om de laatste resten DMF te verwijderen werd 0.5 uur verwarmd op 80° bij een druk van 1 mm). Het residu werd met 0.50 liter ether behandeld; de onopgeloste stof werd afgezogen, fijn gemaakt en gewassen met 0.70 liter ether. Deze twee etherische filtraten werden samengevoegd. De onopgeloste stof werd gewassen met 0.80 liter water en gedroogd. Deze stof, met smelttraject 109–115.5°, werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 360 ml DMF en 625 ml methanol; de temperatuur werd tijdens het oplossen beneden 55° gehouden. Na wassen met 0.20 liter methanol (0°) werd verkregen 17.12 g 74b als witte stof met smp 112.0–114.5°. De bovengenoemde etherische oplossing werd in vacuo drooggedampt en het residu behandeld met 0.40 liter petroleumether (kp 40–60°). Na een nacht bij kamertemperatuur werd de onopgeloste stof afgezogen en gewassen met 0.50 liter petroleumether (deze filtraten bevatten de overmaat 1,10-dibroomdecaan). Kristallisatie uit een mengsel van 150 ml DMF en 450 ml methanol gaf nog 7.18 g 74b met smp 114.5–116.1°. De totale opbrengst aan *N,N'*-bis(10-broomdecyl)-*N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (74b) bedroeg 24.3 g (80 %). Deze, nog niet geheel zuivere stof werd voor verdere reacties gebruikt.

Een hoeveelheid van 3.57 g werd gechromatografeerd over 82 g aluminiumoxide („aktiv, standardisiert“, Merck A.G.; zuil 38 × 1.7 cm). Door elutie met benzeen werd 1.87 g witte stof met smp 93.5–94.2° verkregen. De stof stolde langzaam bij ca. 95°; het smeltpunt van de gestolde massa was 117.2–117.8°. Om te bewijzen dat hier inderdaad dimorfie optreedt werd 304.6 mg van de stof met smp 93.5–94.2° vijf minuten onder stikstof verwarmd op 98°. Hierbij werd 304.5 mg hoogsmeltende stof verkregen. Door langdurig bewaren bij kamertemperatuur ging de laagsmeltende modificatie over in de hoogsmeltende. Ook bij verschillende andere, door ons bereide sulfonamiden werd dimorfie waargenomen. Uit de literatuur^{67k,144} blijkt dat het voorkomen van meer dan één modificatie bij sulfonamiden niet ongewoon is.

Verbinding 74b (hoogsmeltende vorm) is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen, chloroform en DMF, minder goed in tetrachloorkoolstof, aceton en ether en slecht in methanol, ethanol en petroleumether.

De IR spectra (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan) van beide modificaties zijn identiek; o.a. absorpties bij 1352 en 1162 cm⁻¹ (SO₂ vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 228 mμ (log ε 4.58) en schouders bij ongeveer 265 en 295 mμ. PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): A₂B₂ systeem τ 2.56 (arom. protonen van de tosylgroepen) en een singulet bij τ 2.75 (protonen van de „centrale“ benzeenkern), slecht opgesplitst multiplet τ 6.3–6.8 (BrCH₂, NCH₂), singulet τ 7.57 (CH₃), breed signaal τ 8.0–8.9 (rest van de protonen) met daarop een scherpe piek bij τ 8.74. Integratieverhouding 10:7:6:33, berekend 5:4:3:16 [arom. protonen: (NCH₂, BrCH₂): CH₃: rest].

<i>Analyse:</i>	gev. C 47.8, 47.9;	H 5.7, 5.7;	N 3.0, 3.2;
C ₄₀ H ₅₆ Br ₄ N ₂ O ₄ S ₂ (1012,70)	ber. C 47.44;	H 5.58;	N 2.77;
	gev. S 6.3, 6.5		
	ber. S 6.33		

Detosylering van N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (76a)

De detosylering van bovengenoemde verbinding (76a) werd op twee manieren uitgevoerd.

a. 18.90 g (0.0400 mol) N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (76a) werd behandeld met 400 g 90-gewichtsproc. zwavelzuur. De ditosylverbinding loste hierbij voor een deel op. Na 6 dagen staan bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel gegoten in 0.80 liter water en gefiltreerd. Het kleurloze filtraat werd alkalisch gemaakt en driemaal uitgeschud met 100 ml ether. De etherische oplossing werd gedroogd en daarna in vacuo drooggedampt. Het lichtpaarse residu werd 3.5 uur gekookt met een mengsel van 30 ml azijnzuuranhydride en 30 ml ijsazijn. Na afkoelen werd water toegevoegd en in vacuo drooggedampt. Het residu werd gewassen met water. Verkregen werd 8.56 g (86 %) N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen als witte stof met smp 186.4–187.0° (lit.¹¹⁴: smp 186–187°). Dezelfde stof is door HINSBERG¹¹⁴ bereid door acetylering van N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen, welke verbinding door hem op een andere wijze (opbrengst niet vermeld) is verkregen.

b. Een mengsel van 4.73 g (10.0 m.mol) N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (76a) en 5.0 g fenol werd behandeld met 40 ml 27-gewichtsproc. oplossing van HBr in ijsazijn. Na 18 uur staan bij kamertemperatuur werd de suspensie gegoten in 225 ml ether. De witte vaste stof werd afgezogen en gewassen met 50 ml ether. Verkregen werd 3.25 g (100 %) N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen-bis-waterstofbromide, smp 262° (onder ontleding). Dit zout werd onder stikstof opgelost in water; de oplossing werd zwak alkalisch (pH 8) gemaakt. Het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen en gewassen met 50 ml water. Verkregen werd 0.500 g (30 %) N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen; witte stof met smp 49.2–49.9°. De lage opbrengst is waarschijnlijk veroorzaakt door de vrij grote oplosbaarheid van N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen bij pH 8. Dezelfde verbinding is o.a. door HINSBERG¹¹⁴ bereid; in de literatuur zijn echter geen eigenschappen van deze stof vermeld.

De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen.

IR spectrum (0.3 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptie bij 3390 cm⁻¹ (N–H rekvibratie). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 255 mμ (log ε 4.15) en 322 mμ (log ε 3.42). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.52 (aromaatprotonen), breed signaal τ 6.7–7.3 (NH, NCH₂), triplet τ 8.85 (NCH₂CH₃, J 7 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 72.8, 73.0;	H 9.7, 10.0;	N 17.2, 17.2
C ₁₀ H ₁₆ N ₂ (164.25)	ber. C 73.12;	H 9.82;	N 17.05

Detosylering van N,N'-diethyl-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibromobenzeen (76b)

De detosylering werd o.a. op de volgende manieren uitgevoerd.

a. Detosylering volgens de methode van SNYDER en medew.⁷².

Een mengsel van 2.87 g (4.56 m.mol) 76b, 5.0 g fenol en 35 ml 48-proc. waterstofbromideoplossing (gedestilleerd) werd gedurende 1.5 uur gekookt onder terugvloeiing. De ditosylverbinding loste hierbij op, terwijl een roodbruin bovendrijvend olie-laagje ontstond. Het reactiemengsel werd bij 0° alkalische gemaakt met 2N kaliumhydroxideoplossing en daarna tweemaal uitgeschud met 75 ml ether. De etherische oplossing werd gewassen met 2N kaliumhydroxideoplossing (20 ml), daarna met water (driemaal met 50 ml) en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd afgedestilleerd; bij het residu (1.15 g bruine olie) werd 3.0 ml ijsazijn en 4.0 ml azijnzuuranhydride gevoegd. Dit mengsel werd in een stikstofatmosfeer 1.5 uur

gekookt onder terugvloeiing. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd de troebele oplossing gefiltreerd. Het filtraat werd behandeld met 6 ml methanol en daarna in vacuo ingedampt; het residu werd 0.5 uur verwarmd op 60° bij 1 mm druk. Bij de verkregen stof (1.47 g, gedeeltelijk vast) werd 10 ml ether gevoegd; de suspensie werd afgekoeld tot -10°. De vaste stof werd afgezogen, gewassen met 5 ml ether en gedroogd. Door omkristallisatie van deze stof (0.55 g) uit 20 ml benzeen-petroleumether (kp 80-100°) mengsel (1:1) werd een wit product verkregen met smp 183.5-185.5° (volgens de Beilstein-test bevatte de stof geen broom). Het IR spectrum (Infracord, nujol) van deze stof is vrijwel identiek met het spectrum van authentiek N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen (zie voorgaande experiment). Een mengsmeltpunt vertoonde geen depressie. Behalve de tosylgroepen zijn dus ook de broomatomen vervangen door waterstofatomen.

De opbrengst aan N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-p-diaminobenzeen bedroeg 0.46 g (41 %).

b. Detosylering volgens de methode van WEISBLAT et al.⁷³

Bij een mengsel van 2.10 g (3.33 m.mol) 76b en 2.5 g fenol werd 20 ml 27-gewichtsproc. oplossing van HBr in ijsazijn gevoegd. Na 3 dagen staan bij kamertemperatuur was nog steeds ditosylverbinding 76b aanwezig. Het reactiemengsel, bestaande uit oranjegele oplossing en witte vaste stof, werd na 2.5 maand opgewerkt. Nadat 80 ml absolute ether was toegevoegd werd de vaste stof afgezogen en gewassen met 35 ml ether en gedroogd. Onder stikstof werd deze stof (1.59 g) behandeld met een overmaat 10-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing. Het ontstane neerslag werd afgezogen, gewassen met 50 ml water en tweemaal omgekristalliseerd uit 12 ml methanol; hierbij werd afgekoeld tot -25°. Verkregen werd 0.81 g (76 %) N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen als vrijwel witte stof met smp 103.8-105.0°.

IR spectrum (0.15 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptie bij 3390 cm⁻¹. UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 218 mμ (log ε 4.35), 257 mμ (log ε 4.21) en 344 mμ (log ε 3.62). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.24 (aromaatprotonen), breed ongesplitst signaal τ 6.43 (NH), quadruplet τ 6.93 (NCH₂CH₃), triplet τ 8.76 (NCH₂CH₃, J 7 cps).

<i>Analyse:</i> C ₁₀ H ₁₄ Br ₂ N ₂ (322.07)	gev. C 37.5, 37.5;	H 4.6, 4.6;	Br 49.1, 49.4;
	ber. C 37.29;	H 4.38;	Br 49.63;
	gev. N 8.4, 8.6		
	ber. N 8.70		

N,N'-Diacetyl-N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (82) werd bereid door een mengsel van 685 mg (2.12 m.mol) onzuiver N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met 3.0 ml ijsazijn en 3.0 ml azijnzuuranhydride onder stikstof 1.5 uur te koken onder terugvloeiing. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 10 ml methanol toegevoegd en het geheel in vacuo drooggedampt. Omkristallisatie uit 30 ml 1:2 mengsel van benzeen en petroleumether (kp 60-80°) gaf 682 mg (67 % opbrengst, berekend op 76b) N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (82) als witte stof met smp 215.5-216.5°. Deze verbinding is eveneens op een andere manier bereid (zie pag. 67). Voor de bepaling van analyses en spectra werd de stof omgekristalliseerd uit een 1:5 mengsel van absolute ethanol en petroleumether (kp 60-80°); smp 216.0-217.0°.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): amide I band bij 1662 cm⁻¹. UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 226 mμ (log ε 4.35) en een schouder bij ongeveer 280 mμ (log ε 2.92). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 2.35 en een klein signaal bij 2.43 (arom. protonen), multiplet

bestaande uit minstens 12 pieken τ 5.6–7.0 (NCH_2CH_3), singulets bij τ 7.68 en 8.16 (COCH_3), quadruplet τ 8.82 (NCH_2CH_3 , J 7 cps).

Analyse:
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (406.15) gev. C 41.5, 41.6; H 4.5, 4.6; Br 39.6, 39.7;
 ber. C 41.40; H 4.47; Br 39.30;
 gev. N 7.1, 7.1
 ber. N 6.90

Acetylering van het amine met azijnzuuranhydride en pyridine bij kamertemperatuur gedurende 24 uur gaf een onvolledig omgezet product (aangehouden met TLC; silicagel, loopvloeistof ether-petroleumether 4:1).

Detosylering van N,N'-bis(10-broomdecyl)-N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (74b).

11.08 g (10.93 m.mol) 74b (niet-gechromatografeerde stof) werd opgelost in een mengsel van 90 ml benzeen en 20 g fenol. Hieraan werd toegevoegd een oplossing van waterstofbromide in ijsazijn (225 ml; 31.5-proc.). Binnen enkele minuten begon witte stof neer te slaan. Na 3 dagen bij kamertemperatuur werd 0.50 liter absolute ether toegevoegd. De suspensie werd 1 uur bewaard bij 0°; de vaste stof werd afgezogen, gewassen met 200 ml ether, met 75 ml benzeen en daarna met 125 ml ether. Verkregen werd 9.05 g witte stof; deze werd onder stikstof gesuspenderd in 100 ml 96-proc. ethanol en alkalisch gemaakt met 2N kaliumhydroxideoplossing. Na enkele uren bij kamertemperatuur werd de vaste stof afgezogen, gewassen met 120 ml 50-proc. ethanol en daarna met 15 ml absolute ethanol. Door kristallisatie uit een mengsel van 600 ml DMF en 400 ml absolute ethanol werd 6.63 g (86 %) N,N'-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (66b) als witte stof met smp 99–102.5° verkregen. Herkristallisatie uit 260 ml petroleumether (kp 60–80°) verbeterde het smeltpunt niet. Deze stof werd zonder verdere zuivering gebruikt voor de experimenten beschreven in § 3.8.3.

Voor analyses en spectra werd 1.96 g gechromatografeerd over 47 g aluminiumoxide (activiteit II–III; zuil 47×1.4 cm), waarbij werd geëluëerd met benzeen. Verkregen werd 1.81 g stof, welke achtereenvolgens werd omgekristalliseerd uit 30 ml petroleumether (kp 60–80°), een mengsel van 50 ml methanol, 50 ml petroleumether (kp 60–80°) en 25 ml benzeen en uit een mengsel van 25 ml DMF en 150 ml absolute ethanol. Het smeltpunt veranderde door al deze bewerkingen vrijwel niet. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen, chloroform en DMF; slecht oplosbaar in petroleumether, methanol en ethanol. In vaste toestand is de stof aan de lucht onbepaald houdbaar.

IR spectrum (0.15 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptie bij 3400 cm^{-1} (N–H rekvibratie). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 218 m μ ($\log \epsilon$ 4.41), 258 m μ ($\log \epsilon$ 4.27) en 345 m μ ($\log \epsilon$ 3.67). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.24 (aromaatprotonen); breed signaal τ 6.2–7.15 met een triplet bij τ 6.63 (CH_2Br), een minder goed opgesplitst triplet bij τ 6.98 (NCH_2) en een brede band bij $\tau \approx 6.4$ (NH); breed signaal τ 7.9–8.8 met daarop een scherpe piek bij τ 8.70 (rest van de protonen). Integratieverhouding 2:11:32; berekend 1:5:16.

Analyse:
 $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{Br}_4\text{N}_2$ (704.32) gev. C 44.6, 44.7; H 6.4, 6.4; Br 44.8, 45.2;
 ber. C 44.34; H 6.30; Br 45.39;
 gev. N 4.1, 4.3
 ber. N 3.98

De detosylering van 74b gelukte niet door deze stof met 90-gewichtsproc. zwavelzuur bij kamertemperatuur te laten staan; na 9 dagen was het grootste deel van de

(onopgeloste) uitgangsstof nog aanwezig. Evenmin werd onder dezelfde omstandigheden een gunstig resultaat bereikt bij de detosylering van 74a.

N,N'-Bis(10-broomdecyl)-N,N'-diacetyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen werd bereid door 0.330 g (0.47 m.mol) 66b (smp 102–104.5°) 2 uur te koken met 2.0 ml azijnzuuranhydride en 2.5 ml ijsazijn. Na afkoelen werd 2 ml water toegevoegd en daarna in vacuo drooggedampt. Het residu werd opgelost in 15 ml ether en tweemaal uitgeschud met water. Na drogen met magnesiumsulfaat werd de ether afgedestilleerd; het residu werd omgekristalliseerd uit 20 ml petroleumether (kp 60–80°) en daarna uit 6 ml methanol (de oplossing werd afgekoeld tot –10°). Verkregen werd 0.205 g (56 %) N,N'-bis(10-broomdecyl)-N,N'-diacetyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen als witte stof met smp 86.5–88.6°. TLC (silicagel; loopvloeistof ether) gaf slechts één vlek.

IR spectrum (0.15 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptieband met enkele schouders bij 1662 cm⁻¹ (amide I band). UV spectrum (96-proc. ethanol). maximum bij 227 mμ (log ε 4.36) en een schouder bij ongeveer 285 mμ.

<i>Analyse:</i>	gev. C 46.0, 46.0;	H 6.1, 6.3;	Br 40.6, 40.9;
C ₃₀ H ₄₈ Br ₄ N ₂ O ₂ (788.39)	ber. C 45.70;	H 6.14;	Br 40.55;
	gev. N 3.6, 3.6		
	ber. N 3.56		

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in benzeen 766, 773.

N,N'-Bis[10-(p-methoxyfenoxy)-decyl]-p-diaminobenzeen (65a)

Bij 1.88 g (2.00 m.mol) 72a werd gevoegd 6 ml benzeen, 1.5 g fenol en 15 ml 36-proc. oplossing van HBr in ijsazijn. De ditosylverbinding 72a loste gedeeltelijk op; binnen enkele minuten sloeg reeds een vaste stof neer. Na 5 uur staan bij kamertemperatuur werd aan de lichtgele suspensie 50 ml ether toegevoegd en na 1.5 uur de vaste stof afgezogen, gewassen met 10 ml benzeen en met 50 ml ether. Verkregen werd 1.56 g bis-waterstofbromide van 65a (smp 230–237.5°, onder ontleding). Een suspensie van dit zout in 50 ml ethanol werd alkalisch gemaakt met 2N kaliumhydroxideoplossing. Na 1 uur bij kamertemperatuur werd de vaste stof afgezogen, gewassen met 10 ml ethanol en met 50 ml water. De stof werd omgekristalliseerd uit benzeen (60 ml) en daarna uit een mengsel van 20 ml chloroform en 15 ml petroleumether (kp 40–60°). De opbrengst bedroeg 0.99 g (78 %) N,N'-bis[10-(p-methoxyfenoxy)-decyl]-p-diaminobenzeen (65a); bijna witte stof met smp 124.6–125.6°. Bij menging met de stof bereid volgens de methode van LÜTTRINGHAUS en SIMON (zie pag. 48) trad geen smeltpuntsverlaging op.

POGINGEN TOT ALKYLERING VAN 1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN

We geven hier de methoden aan volgens welke we er niet in slaagden zuiver N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen te bereiden. De synthese van de overeenkomstige tetramethylverbinding is hierna behandeld.

a. Alkylering met ethylbromide o.i.v. natriumhydroxideoplossing, analoog aan het voorschrift voor de bereiding van N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzeen (zie § 2.4); deze reactie werd tevens uitgevoerd door 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met een grote overmaat ethylbromide en natriumhydroxideoplossing gedurende 22 uur onder stikstof te verwarmen (130–138°).

b. Alkylering door gedurende 4 uur met diethylsulfaat en watervrij natriumcarbonaat onder stikstof te verwarmen op 145–155° (zie ref. 67f).

c. Alkylering door gedurende 6 uur te koken met triethylfosfaat onder stikstof (zie ref. 67g).

De producten die bij deze alkyleringen werden verkregen vertoonden in het IR spectrum (Infracord) een absorptie bij 3400 cm^{-1} (N-H rekvibratie) en bij 1600 cm^{-1} (waarschijnlijk N-H deformatietrilling). Uit de dunnelaag-chromatogrammen [silicagel; loopvloeistof benzeen-petroleumether (kp 60–80°) 4:1] volgt dat er mengsels van stoffen zijn ontstaan waarin een component voorkomt met dezelfde R_F waarde als zuiver N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (zie pag. 101).

In geen van deze gevallen is de alkylering dus volledig verlopen; hetzelfde negatieve resultaat werd bereikt bij een poging N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen te bereiden door Eschweiler-Clarke methylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met mierenzuur en paraformaldehyde of formaline (zie ref. 67h). Deze methode wordt wel gebruikt voor de bereiding van tertiaire aminen¹¹⁵ die met behulp van andere methyleringsmiddelen¹¹⁶ moeilijk kunnen worden gesynthetiseerd.

In tegenstelling met het laatste experiment werd N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen wel in zuivere toestand verkregen bij de reactie van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met methyljodide en calciumcarbonaat. Deze reactie werd uitgevoerd analoog aan het voorschrift van Torf en Khromov-Borisov¹¹⁷ voor de synthese van N,N,N',N'-tetramethyl-p- (en m-)diaminobenzeen-bis-methiodide. Het was onze bedoeling N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen-bis-methiodide te bereiden en dan deze stof door reductie met lithiaaluminiumhydride om te zetten in N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (de reactie van N-methyl-quaternaire ammoniumzouten met LiAlH_4 is een methode om tertiaire aminen te bereiden^{95b,118}). In plaats van het bis-quaternaire zout, verkregen wij in ons geval het volledig gemethyleerde diamine volgens onderstaand voorschrift:

Een mengsel van 8.87 g (33.3 m.mol) 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen, 7.33 g (73 m.mol) calciumcarbonaat, 38.3 g (0.270 mol) methyljodide, 34 ml methanol en 20 ml water werd in een stikstofatmosfeer gekookt onder terugvloeiing. Na 21 uur koken werd waargenomen dat het calciumcarbonaat grotendeels was verdwenen en een witte stof als schilfertjes was neergeslagen. Het koken werd nog 15 uur voortgezet. Na afkoeling tot 0° werd de vaste stof afgezogen, gewassen met 75 ml water en gedroogd. Dit product (7.17 g) werd driemaal uitgekookt met porties van 100 ml petroleumether (kp 60–80°). Deze drie oplossingen werden samen in vacuo drooggedampt; het residu (5.11 g) werd omgekristalliseerd uit 50 ml petroleumether (kp 60–80°). De oplossing werd afgekoeld tot -5° . Verkregen werd 4.65 g (43 %) N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen als witte stof met smp 121–122.2°. TLC (silicagel; loopvloeistof benzeen) gaf slechts één vlek. De stof is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen en chloroform, minder goed in ether, tetrachloorkoolstof en aceton, slecht in petroleumether, methanol en ethanol.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in CH_2Cl_2): geen absorptie in het gebied van de N-H rekvibratie of N-H deformatietrilling. UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 223 m μ (log ϵ 4.33) en 269 m μ (log ϵ 3.94) en een schouder bij 310 m μ . PMR spectrum (ca. 15-proc. oplossing in CDCl_3): singulet bij τ 2.79 (aromaat-protonen) en een singulet bij τ 7.28 (NCH_3).

<i>Analyse:</i>	gev. C 37.2, 37.5;	H 4.6; 4.6;	Br 49.7, 49.8;
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2$ (322.07)	ber. C 37.29;	H 4.38;	Br 49.63;
	gev. N 8.5, 8.6		
	ber. N 8.70		

3.8.3. POGINGEN TOT OMZETTING VAN N,N'-BIS(10-BROOMDECYL)-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (66b) IN N,N':N,N'-BIS(DECA-METHYLEEN)-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (57c)

De cyclisatie van 66b hebben we op twee manieren proberen uit te voeren:

a. In 1-pentanol als oplosmiddel

Voor deze reactie werd het amine 66b eerst omgezet in het bis-waterstofbromide, dat beter oplost in 1-pentanol dan 66b. Een oplossing van dit zout (3.25 g, 3.75 m.mol) in een mengsel van 130 ml 1-pentanol en 1 ml 48-proc. waterstofbromide-oplossing werd onder roeren in 7 uur m.b.v. een Hershberg-druppeltrechter gevoegd bij een heftig kokende suspensie van 30 g (0.22 mol) kaliumcarbonaat in 170 ml 1-pentanol. Het reactiemengsel werd na opwerken gechromatografeerd over aluminiumoxide. Behalve een kleine hoeveelheid (32.5 mg) onzuiver product, dat volgens het IR spectrum 57b zou kunnen bevatten, kon alleen een stof worden geïsoleerd die een absorptie vertoonde bij ongeveer 3400 cm^{-1} . Dat deze stof uit een gecompliceerd mengsel bestond, werd aangetoond door na acetylering TLC toe te passen.

b. In DMF als oplosmiddel

Een oplossing van 3.52 g (5.00 m.mol) 66b in 350 ml DMF werd onder stikstof in 21 uur m.b.v. een Hershberg-druppeltrechter gedruppeld bij een op $130\text{--}135^\circ$ verwarmde suspensie van 31 g (0.22 mol) kaliumcarbonaat in 350 ml DMF. Tijdens de reactie werd krachtig geroerd. Een IR spectrum van het opgewerkte ruwe reactiemengsel toonde aan, dat ook hier nog N-H groepen aanwezig waren. Door chromatografie over aluminiumoxide kon hieruit 57b niet worden geïsoleerd. Wel werd een stof (smp $96.5\text{--}99.5^\circ$) verkregen die evenals de – ongeveer even hoog smeltende – uitgangsstof 66b een N-H absorptie vertoonde. Een mengsmeltpunt van beide stoffen vertoonde geen depressie. Dat het product met smp $96.5\text{--}99.5^\circ$ echter niet identiek is met de uitgangsstof 66b bleek uit TLC en het IR spectrum.

3.8.4. MONOANSAVERBINDINGEN

N,N'-DECAMETHYLEEN-p-DIAMINOBEENZEEN (79a)

a. N,N'-Ditosyl-N,N'-decamethyleen-p-diaminobenzeen (75a)

Met behulp van een Hershberg-druppeltrechter werd gelijkmatig in 21 uur onder stikstof een oplossing van 8.331 g (20.00 m.mol) N,N'-ditosyl-p-diaminobenzeen (71a) en 6.002 g (20.00 m.mol) 1,10-dibroomdecaan in 350 ml DMF rechtstreeks gedruppeld in een krachtig geroerde suspensie van 41 g (0.30 mol) kaliumcarbonaat in 350 ml DMF, waarbij de temperatuur tussen 130 en 135° werd gehouden. Nadat alles was toegevoegd werd nog 2.5 uur bij dezelfde temperatuur geroerd. Na afkoeling tot kamertemperatuur werd de vaste stof (geheel oplosbaar in water) afgezogen en gewassen met 0.15 liter DMF. De oplossing in DMF werd in vacuo ingedampt tot 0.40 liter. Bij afkoelen tot 0° kristalliseerde vaste stof; deze werd afgezogen en gewassen met 20 ml DMF. Het filtraat werd in vacuo drooggedampt; bij het residu (bruine, grotendeels vloeibare stof) werd 100 ml methanol gevoegd. De hierin niet opgeloste vaste stof werd afgezogen, gewassen met 50 ml DMF-methanolmengsel (1:8), met 30 ml methanol en vervolgens met 20 ml petroleum-ether. Het enigszins gele product (6.87 g, smp $165\text{--}186^\circ$) werd geroerd met een mengsel van 25 ml methanol en 60 ml 0.3N kaliumhydroxideoplossing, afgezogen, gewassen met 75 ml van eenzelfde mengsel, met water, 50 ml methanol, daarna met 50 ml ether en gedroogd. (Het basische filtraat gaf na aanzuren onzuivere uitgangs-

stof 71a). Verkregen werd 6.21 g vrijwel witte stof (smp 170–189°); deze werd behandeld met 275 ml benzeen, waarbij een troebele oplossing ontstond. Na toevoeging van 3 g norit werd gefiltreerd; het filtraat werd verdund met 400 ml petroleumether. Na enkele dagen bij 0° werd de ontstane vaste stof afgezogen, gewassen met benzeen-petroleumether (2:3) en aan de lucht gedroogd. De vaste stof bestond uit een wit poeder en grote kleurloze kristallen; deze werden mechanisch van elkaar gescheiden en wogen, na drogen gedurende 1 uur bij 80°, resp. 0.20 g (smp 115–187°) en 5.41 g (smp 187.5–189.7°). De laatste stof werd nogmaals omgekristalliseerd uit benzeen-petroleumethermengsel. De opbrengst aan N,N'-ditosyl-N,N'-decamethyleen-p-diaminobenzeen (75a) bedroeg 5.02 g (45 %); kleurloze kristallen met smp 189.5–190.4°; dit veranderde niet door herkristallisatie uit benzeen-petroleumethermengsel. De kleine hoeveelheid wit poeder werd niet nader onderzocht. Verbindig 75a is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in aceton, chloroform, minder goed in benzeen en slecht in petroleumether, tetrachloor-koolstof en methanol.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. absorpties bij 1342 en 1160 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 231 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.29) en een schouder bij ongeveer 255 $\text{m}\mu$. PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): A_2B_2 systeem τ 2.61 (arom. protonen van de tosyl-groepen), singulet τ 2.98 (protonen van de „centrale” benzeenkern), slecht opgesplitst triplet τ 6.48 (NCH_2), singulet τ 7.56 (CH_3), breed signaal τ 8.3–9.5 met o.a. een maximum bij τ 9.28.

<i>Analyse:</i>	gev. C 65.0, 65.2;	H 6.8, 6.8;	N 5.0, 5.0;
$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (554.78)	ber. C 64.95;	H 6.90;	N 5.05;
	gev. S 11.3, 11.3		
	ber. S 11.56		

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301 A, in benzeen: 568, 561.

b. N,N'-Decamethyleen-p-diaminobenzeen (79a)

Bij een oplossing van 2.57 g (4.63 m.mol) N,N'-ditosyl-N,N'-decamethyleen-p-diaminobenzeen (75a) in een mengsel van 25 ml gezuiverd benzeen en 4.0 g fenol, werd onder stikstof 40 ml van een 36-proc. oplossing van HBr in ijsazijn gevoegd. Het mengsel werd 5 dagen bij kamertemperatuur bewaard, waarbij een neerslag ontstond. Bij de suspensie werd 100 ml absolute ether gevoegd; de vaste stof werd na enkele uren afgezogen, gewassen met ether (30 ml), benzeen (20 ml) en daarna weer met ether (15 ml). Het verkregen zout (1.79 g) werd onder stikstof gesuspenderd in 25 ml 1.5 N kaliumhydroxideoplossing. Na 1 uur werd 15 ml water toegevoegd; de vaste stof werd afgezogen, gewassen met 50 ml water en gedroogd. Dit product (0.973 g witte stof met smp 104–108°) werd omgekristalliseerd uit 13 ml petroleumether (kp 60–80°), uit een mengsel van 2 ml absolute ethanol en 12 ml petroleumether (de oplossingen werden afgekoeld tot 0°) en gewassen met 20 ml petroleumether. Verkregen werd 0.570 g (50 %) N,N'-decamethyleen-p-diaminobenzeen (79a) als witte stof met smp 106.0–107.5°. Deze verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen behalve petroleumether. In vaste toestand wordt de stof aan de lucht vrijwel niet geoxideerd.

IR spectrum (0.25 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een vrij brede absorptie bij 3390 cm^{-1} (N–H rekvibratie). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 266 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.12) en 328 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.30). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.42 (arom. protonen), multiplet waarschijnlijk

bestaande uit triplet τ 6.81 (NCH_2) en singulet τ 6.91 (NH), breed signaal τ 8.3–9.4 (resterende protonen); het maximum bij de grootste veldsterkte ligt bij τ 9.23. (zie pag. 112).

Analyse:
 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (246.40) gev. C 77.5, 77.9; H 10.8, 10.8; N 10.3, 10.3
 ber. C 77.99; H 10.63; N 11.37

N,N'-DECAMETHYLEEN-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (79b)

a. N,N'-Ditosyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (75b)

Een oplossing van 22.97 g (40.0 m.mol) N,N'-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (71b) en 12.00 g (40.0 m.mol) 1,10-dibroomdecaan in 675 ml DMF werd onder stikstof m.b.v. een Hershberg-druppeltrechter zo gelijkmatig mogelijk in 15 uur rechtstreeks gedruppeld in een krachtig geroerde suspensie van 100 g (0.72 mol) kaliumcarbonaat in 500 ml DMF. De temperatuur werd tijdens de reactie tussen 132 en 137° gehouden; nadat alles was toegevoegd werd nog 2 uur bij dezelfde temperatuur geroerd. Na een nacht staan bij kamertemperatuur werd de vaste stof (vrijwel geheel oplosbaar in 0.40 liter water) afgezogen en gewassen met 100 ml DMF. Het filtraat werd in vacuo drooggedampt; bij het residu (bruine stroop) werd 200 ml methanol gevoegd en daarna 20 ml water. Na een nacht bij 0° werd de afgescheiden stof afgezogen en gewassen met 50 ml methanol-water (9:1). Verkregen werd 4.87 g wit kristallijn product en een taai grauwe massa, die uit het mengsel werd verwijderd en omgekristalliseerd uit 0.22 liter methanol (norit); na 4 dagen bij 0° werd de uitgekristalliseerde stof afgezogen en gewassen met 70 ml methanol. Op deze wijze werd 6.74 g lichtgele vaste stof geïsoleerd. De twee porties werden samengekookt met 300 ml benzeen, afgekoeld tot 40° (3.5 g stroperige massa loste niet op) en gefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt tot 80 ml, waarna 200 ml petroleumether werd toegevoegd. Na 2 uur staan werd afgeschonken van neergeslagen olie (1.2 g). In de oplossing verschenen nu direct kristallen; deze werden na 2 dagen staan bij –5°, afgezogen en gewassen met 20 ml benzeen-petroleumether (2:5) en met 10 ml methanol. De vrijwel witte kristallen (6.83 g, smp 151–153.3°) werden omgekristalliseerd uit 0.40 liter methanol. Verkregen werd 6.20 g (23 %) N,N'-ditosyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (75b) als witte stof met smp 152.5–153.5°. Door een oplossing van de reactiepartners (10 m.mol) langzamer (50 uur) toe te voegen aan een suspensie van kaliumcarbonaat in DMF, werd geen hogere opbrengst bereikt. Waarschijnlijk treedt ook bij verbinding 75b dimorfie op; bij herkristallisatie uit methanol werd nl. in één geval een stof met smp 163.0–164.3° verkregen. Het laagsmeltende product is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen, chloroform en DMF, veel minder in petroleumether, ethanol en methanol.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. absorpties bij 1353 en 1164 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 227 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.57) en een schouder bij 264 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.99). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): A_2B_2 systeem τ 2.51 (arom. protonen van de tosylgroepen) met in hetzelfde gebied een singulet τ 2.65 (protonen van de „centrale” benzeenkern), multiplet τ 6.1–7.0 (NCH_2), singulet τ 7.55 (CH_3), breed signaal τ 8.3–9.3 (resterende protonen) met o.a. een maximum bij τ 9.08 en een schouder bij τ 9.18.

Analyse:
 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (712.60) gev. C 50.4, 50.5; H 5.0, 5.1; Br 22.3, 22.3;
 ber. C 50.56; H 5.09; Br 22.43;
 gev. N 4.0, 4.1; S 9.2, 9.2
 ber. N 3.93; S 9.00

Molecuulgewicht (ebullioscopisch in benzeen): gev. 730

b. *N,N'*-Decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (79b)

De detosylering van *N,N'*-ditosyl-*N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (75b) werd uitgevoerd door 5.34 g (7.50 m.mol) 75b, opgelost in een mengsel van 4.0 g fenol en 15 ml gezuiverd benzeen, te behandelen (onder stikstof) met 50 ml 36-proc. oplossing van waterstofbromide in ijsazijn. Na 6 dagen bij kamertemperatuur werd bij het reactiemengsel, bestaande uit gele vloeistof en wit neerslag, 150 ml absolute ether gevoegd. De vaste stof werd na 5 uur afgezogen, achtereenvolgens gewassen met absolute ether (100 ml), chloroform (40 ml), absolute ether (25 ml) en gedroogd bij 0.5 mm boven KOH. Verkregen werd 4.61 g wit product. De theoretische opbrengst aan *N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen-bis-waterstofbromide kan slechts 4.25 g zijn. Deze onzuivere stof werd gebruikt voor het experiment beschreven in § 3.8.5. Het equivalentgewicht van dit product werd bepaald door ongeveer 700 mg te behandelen met 20 ml chloroform, 10 ml methanol en 30 ml water en de ontstane suspensie te titreren met 0.1N natriumhydroxideoplossing (fenolftaleïne als indicator).

Equivalentgewicht: gev. 319.0, 319.8

$C_{16}H_{28}Br_2N_2$ (566.06): ber. 283.03

Het bij de titraties ontstane 79b werd als volgt geïsoleerd: De lagen werden gescheiden, de waterlaag werd uitgeschud met chloroform en de gecombineerde organische oplossingen gewassen met water, gedroogd met magnesiumsulfaat en in vacuo drooggedampt. Uit 1.459 g onzuiver zout werd 960 mg 79b, met smp 94.5–97.3°, verkregen. Na omkristallisatie (onder stikstof) uit 5 ml petroleumether (kp 60–80°) en uit 10 ml methanol bedroeg de opbrengst aan *N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (79b) 754 mg (79 %, berekend op 75b); vrijwel witte stof met smp 94.0–94.8°. Verbinding 79b is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen, tetrachloorkoolstof, chloroform en ether; minder goed in petroleumether en methanol. In vaste toestand is de stof aan de lucht zeer lang houdbaar.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een absorptie bij 3390 cm^{-1} (N–H rekvibratie). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij $263\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 4.14$) en $339\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3.53$). PMR spectrum (15-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet $\tau\ 3.07$ (arom. protonen), brede banden tussen $\tau\ 6.0$ en 7.0 met een maximum bij $\tau\ 6.19$ (NH) en $\tau\ 6.7$ (NCH_2), breed signaal $\tau \sim 8.2$ – 9.4 (resterende protonen) met maxima bij $\tau\ 8.87$ en 9.23 (zie pag. 113).

Analyse:	gev. C 47.4, 47.6;	H 5.9, 6.0;	Br 39.5, 39.8;
$C_{16}H_{24}Br_2N_2$ (404.22)	ber. C 47.54;	H 5.99;	Br 39.54;
	gev. N 6.8, 6.9		
	ber. N 6.93		

N,N'-Diacetyl-*N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen werd bereid door 0.440 g (1.09 m.mol) zuiver 79b onder stikstof met 2.5 ml ijsazijn en 2.5 ml azijnzuuranhydride 2 uur te koken onder terugvloeiing. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 15 ml water toegevoegd; het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen, gewassen met 20 ml water en gedroogd. De opbrengst aan *N,N'*-diacetyl-*N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen bedroeg 0.509 g (96 %, berekend op 79b); witte stof met smp 202–203.7°. Het smeltpunt veranderde niet door kristallisatie uit aceton-watremengsel (1:1), of petroleumether (kp 80–100°) benzeenmengsel (3:1).

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): amide I band bij 1658 cm^{-1} . UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij $229\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 4.38$). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet $\tau\ 2.33$ en een lager

maximum bij τ 2.39 (arom. protonen), triplet τ 6.24 (NCH_2), singulets bij τ 7.70 en 8.04 (COCH_3), breed signaal τ 8.3–9.1 (resterende protonen) met o.a. een scherpe piek, die het maximum vormt bij de grootste veldsterkte, bij 8.98. Integratie-verhouding 2:4:6:15; berekend 2:4:6:16.

<i>Analyse:</i>	gev. C 48.9, 48.9;	H 5.7, 5.8;	Br 32.7, 33.1;
$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (488.29)	ber. C 49.19;	H 5.78;	Br 32.73;
	gev. N 5.7, 5.7		
	ber. N 5.74		

N,N'-DITOSYL-*N,N'*-DECAMETHYLEEN-1,4-DIAMINO-2,5-DIMETHOXYBENZEEN (75c)

a. *N,N'*-Ditosyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (71c)

Aan 12.06 g (50.0 m.mol) 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride (zie pag. 27) werd onder stikstof 100 ml gezuiverde pyridine toegevoegd. Bij de ontstane suspensie werd in 35 minuten onder roeren (stikstofatmosfeer) een oplossing van 38 g (0.20 mol) tosylchloride in 125 ml gezuiverde pyridine gedruppeld, waarbij de suspensie zich rood kleurde en de temperatuur steeg tot 35°. Na een nacht bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel onder koelen aangezuurd met 6*N* zoutzuur. Het neerslag werd afgezoogen, gewassen met water en daarna met 500 ml 1:1 mengsel van ether en methanol. De lichtgele vaste stof werd opgelost in een mengsel van 650 ml 0.5*N* kaliumhydroxideoplossing en 200 ml methanol. Deze oplossing werd met norit geroerd en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd onder roeren aangezuurd met 6*N* zoutzuur. Het gevormde neerslag werd gewassen met 0.50 liter water en vervolgens tweemaal uitgetrokken met 0.20 liter kokende methanol. De onopgeloste stof werd tweemaal omgekristalliseerd uit een mengsel van 550 ml DMF en 100 ml methanol; tijdens het oplossen werd de temperatuur beneden 125° gehouden. Verkregen werd 18.7 g (79 %) *N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (71c) als witte stof met smp ongeveer 313° (smeltpuntsblok; onder ontleding). De verbinding is in DMF bij 125° matig oplosbaar en in andere organische oplosmiddelen vrijwel onoplosbaar.

IR spectrum (KBr): o.a. absorpties bij 3240 cm^{-1} (N–H), 1333 en 1155 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (dichloormethaan): maximum bij 308 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.96).

<i>Analyse:</i>	gev. C 55.5, 55.6;	H 5.0, 4.9;	N 5.8, 6.0;
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (476.58)	ber. C 55.44;	H 5.08;	N 5.88;
	gev. S 13.4, 13.5		
	ber. S 13.46		

b. *N,N'*-Ditosyl-*N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (75c)

Bij een oplossing van natriummethanolaat, gemaakt uit 460 mg (20.0 mg. at) natrium en 0.60 liter methanol, werd 4.77 g (10.0 m.mol) *N,N'*-ditosyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (71c) gevoegd. De suspensie werd gekookt onder terugvloeiing, waarbij een heldere oplossing ontstond. Bij afkoelen tot kamertemperatuur sloeg echter weer stof neer, die niet oploste bij toevoegen van 0.60 liter methanol. Het mengsel werd daarom weer gekookt; eerst nadat 0.50 liter DMF was toegevoegd ontstond bij afkoelen geen neerslag meer. Bij 0° werd bij de heldere oranje oplossing 3.00 g (10.0 m.mol) 1,10-dibroomdecaan in 100 ml DMF gevoegd. Van dit mengsel werd 0.20 liter gebracht in een druppeltrechter die was geplaatst op een kolf voorzien van roerder, gastoevoerbus en opzet met koeler voor destillatie. Onder krachtig roeren werd de genoemde oplossing in een langzame stikstofstroom gedruppeld bij 0.50 liter DMF; de temperatuur werd hierbij tussen 108 en 118° gehouden. De druppeltrechter werd steeds weer gevuld met 0.20 liter van de tot

0° afgekoelde oplossing van de reactiepartners. Het toevoegen duurde in totaal 4.5 uur; tijdens de reactie werd de methanol afgedestilleerd en 0.45 liter DMF toegevoegd. Hierna werd nog 2 uur geroerd bij 118–123°. Het oplosmiddel werd bij een druk van 15 mm afgedestilleerd. Bij het residu (10.0 g bruine stroperige massa) werd 50 ml methanol en daarna 75 ml water gevoegd. Na 2 dagen bij –5° werd het ontstane neerslag afgezogen en gewassen met water. Deze stof werd met 0.10 liter methanol 1 uur gekookt onder terugvloeiing, waarbij slechts een gedeelte oploste. Na een nacht bij –5° werd het neerslag weer afgezogen en gewassen met 35 ml methanol. De op deze manier verkregen lichtbruine stof (3.85 g) had een zeer groot smelttraject (155–>200°). Dit product werd geroerd met een mengsel van 40 ml methanol en 60 ml 0.7*N* kaliumhydroxideoplossing. De onopgeloste stof werd afgezogen en nogmaals behandeld met eenzelfde mengsel (door de basische filtraten aan te zuren kon 0.84 g onzuivere uitgangsstof *71c* worden geïsoleerd). De vaste stof werd gewassen met water en gedroogd. Bij het lichtbruine product (2.81 g; smelttraject 145–163°, troebele smelt) werd 50 ml benzeen gevoegd. De troebele oplossing werd na toevoeging van norit gefiltreerd en het filtraat in vacuo drooggedampt. Het residu werd opgelost in 115 ml kokende methanol, behandeld met 2 g norit, gefiltreerd en ingedampt tot 60 ml. Na een nacht bij 0° werden de kristallen afgezogen, gewassen met 10 ml methanol, daarna met 10 ml petroleumether en 2 uur gedroogd bij 65°. De witte stof (1.59 g, smp 162–164.5°) werd omkristalliseerd uit 50 ml methanol en 5 uur gedroogd bij 80°/0.2 mm. Verkregen werd 1.57 g (26 %) *N,N'*-ditosyl-*N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (*75c*); witte stof met smp 163.5–164.5°. TLC (silicagel; loopvloeistof petroleumether (kp 40–60°)-ether 1:3) gaf slechts één vlek. Dimorfie werd bij deze verbinding niet waargenomen. De stof is goed oplosbaar in benzeen, chloroform, kokende methanol, ethanol en tetrachloorkoolstof, maar zeer weinig in kokende petroleumether.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. absorptiemaxima bij 1333 en 1152 cm⁻¹ (SO₃ vibraties). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 227 mμ (log ε 4.52) en 309 mμ (log ε 3.84). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): A₂B₂ systeem τ 2.58 (arom. protonen van de tosylgroepen), singulet τ 3.19 (protonen van de „centrale” benzeenkern), slecht opgesplitst multiplet τ 6.46 (NCH₂), singulet τ 6.66 (OCH₃), singulet τ 7.59 (SO₂C₆H₄CH₃), breed signaal τ ∞ 8.4–9.3 (resterende protonen) met een maximum bij τ 9.22.

<i>Analyse:</i>	gev. C 62.3, 62.7;	H 6.8, 7.1;	N 4.5, 4.6;
C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₆ S ₂ (614.84)	ber. C 62.51;	H 6.89;	N 4.56;
	gev. S 10.3, 10.5		
	ber. S 10.43		

N,N'-DECAMETHYLEEN-1,4-DIAMINO-2,5-DIMETHOXYBENZEEN (*79c*)

a. N,N'-Dimesyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen

Aan een uit 33.0 g (0.137 mol) 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride (zie pag. 27) en 300 ml gezuiverde pyridine onder stikstof ontstane oplossing werd onder roeren in 2 uur toegevoegd 78 g (0.68 mol) mesylchloride in 300 ml gezuiverde pyridine, waarbij de oplossing zich rood kleurde en een neerslag ontstond. De suspensie werd (onder stikstof) nog 5 uur geroerd en daarna onder roeren en koelen in ijs aangezuurd met 2.0 liter 6*N* zoutzuur. Na een nacht staan bij kamertemperatuur werd de vaste stof afgezogen, gewassen met 1.5 liter water en gedroogd. Het ruwe product (41.0 g) werd als volgt gezuiverd: de stof werd opgelost in een mengsel van 850 ml 0.6*N* kaliumhydroxideoplossing en 75 ml methanol. Deze oplossing werd 1 uur met norit geroerd, gefiltreerd en onder roeren aangezuurd

met 4*N* zoutzuur. Het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen, gewassen met water (tot vrij van zuur), daarna met 0.15 liter methanol en omgekristalliseerd uit een mengsel van 300 ml DMF en 150 ml methanol. Verkregen werd 37.2 g (84 %) *N,N'*-dimesyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (78*c*) als witte stof met smp 245–246°; dit veranderde niet meer door nogmaals op dezelfde wijze om te kristalliseren. De verbinding is in de meest gebruikte organische oplosmiddelen, behalve DMF, slecht oplosbaar.

IR spectrum (KBr): o.a. absorpties bij 1322 en 1146 cm^{-1} (SO_2 vibraties). UV spectrum (Beckman; 96-proc. ethanol): maxima bij 210 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.49), 238 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.08) en 300 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.84).

<i>Analyse:</i>	gev. C 37.1, 37.3;	H 4.9, 5.1;	N 8.7, 8.7;
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (324.39)	ber. C 37.03;	H 4.97;	N 8.64;
	gev. S 19.4, 19.7		
	ber. S 19.76		

b. *N,N'*-Dimesyl-*N,N'*-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (78*c*)

Bij de bereiding van de verbindingen 75*a*, *b* en *c* kon bij het opwerken van het reactiemengsel steeds een kleine hoeveelheid uitgangsstof 71*a*, *b* of *c* worden geïsoleerd. Door een oplossing van equimoleculaire hoeveelheden *N,N'*-dimesyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen en 1,10-dibroomdecaan in DMF te druppelen bij een suspensie van kaliumcarbonaat in DMF, werd een stof verkregen die in het IR spectrum nog een zwakke absorptie bij ongeveer 3300 cm^{-1} vertoonde. Door een geringe overmaat 1,10-dibroomdecaan te nemen was dit niet meer het geval.

De reactie werd op diverse manieren uitgevoerd; het beste resultaat werd als volgt verkregen: Met behulp van een Braun-doseerapparaat werd een oplossing van 32.44 g (0.1000 mol) *N,N'*-dimesyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen en 30.76 g (0.1025 mol) 1,10-dibroomdecaan in 1.25 liter DMF met een snelheid van 67.5 ml/uur rechtstreeks gedruppeld in een suspensie van 312 g (2.25 mol) kaliumcarbonaat in 2.00 liter DMF. Tijdens het doseren werd geroerd (750 omwentelingen/min.), terwijl de temperatuur tussen 89 en 91° werd gehouden. Door de suspensie werd een langzame stikstofstroom geleid om eventueel uit DMF gevormd dimethylamine te verwijderen. Na afloop werd nog 1 uur bij dezelfde temperatuur geroerd. De suspensie werd afgekoeld tot kamertemperatuur, waarna de vaste stof (oplosbaar in water) werd afgezogen en gewassen met 0.20 liter DMF. Het filtraat werd in vacuo drooggedampt en het residu 1 uur gekookt met 225 ml methanol, waarbij slechts een deel oploste. Onder roeren werd 0.60 liter water toegedruppeld; na een nacht bij kamertemperatuur werd de vaste stof afgezogen, gewassen met 0.15 liter methanol-water (1:5), gedroogd en daarna gewassen met 0.30 liter ether. Verkregen werd 41.5 g geel product met smelttraject 161–167° (smelpunt van de gestolde stof 176–180°). Deze stof werd gezuiverd door chromatografie over 460 g silicagel (zuil 24.5 × 5.8 cm). Elutie met benzeen en benzeen-ethylacetaat (4:1)-mengsel gaf (na verwijdering van het oplosmiddel) behalve vrijwel zuivere ook enkele minder zuivere fracties (aangetoond met TLC). De eerste werden samen (28.18 g) omgekristalliseerd uit een mengsel van 70 ml chloroform en 450 ml ether; de oplossing werd hierbij één dag afgekoeld op –5°. De kristallen werden afgezogen, gewassen met 100 ml ether en gedroogd. Verkregen werd 26.50 g wit product met smp 168.5–171° (smp van de gestolde stof 185.5–186.5°). De bovengenoemde minder zuivere fracties werden samen (na droogdampen 6.18 g) gechromatografeerd over 125 g aluminiumoxide (zuil 18 × 3.1 cm). Elutie met benzeen, mengsels van benzeen en dichloormethaan en benzeen-ethylacetaat 4:1, gaf fracties die volgens TLC (silicagel; loopvloeistof dichloormethaan-ethylacetaat 1:1) slechts één component bevatten. Na afdestilleren van het oplosmiddel werden de residu's samen (5.03 g)

omgekristalliseerd uit chloroform-ethermengsel (1:7). Verkregen werd 4.74 g van de hoogsmeltende vorm (zie boven) als een witte stof met smp 186.0–187.0°. De totale opbrengst aan N,N'-dimesyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (78c) bedroeg 31.24 g (68 %). Dit product werd gebruikt voor de synthese van 79c.

Vrijwel hetzelfde resultaat werd bereikt door de cyclisatie uit te voeren bij 100–103° of 114–116° (doseersnelheid 90 resp. 120 ml/uur).

De zuivering van het reactiemengsel direct door omkristallisatie (diverse oplosmiddelen werden gebruikt) gaf met grote verliezen de verwachte stof, welke in de meeste gevallen ook nog niet geheel zuiver bleek te zijn (TLC). De verbinding (laagsmeltende vorm) is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen, dichloormethaan, chloroform, DMF en aceton; minder goed in methanol en ethanol, zeer slecht in ether en petroleumether.

Voor de bepaling van analyses en opname van spectra werd nogmaals gechromatografeerd over aluminiumoxide en daarna omgekristalliseerd uit een mengsel van chloroform en ether, waarbij een product met smeltpunt ongeveer 171° werd verkregen. Het smeltpunt van deze laagsmeltende vorm is moeilijk te bepalen, omdat tijdens het smelten reeds rekristallisatie tot een hoger smeltende vorm (smp 187.5–188.4°) optreedt. Dat van 78c meer dan één modificatie kan bestaan, werd bewezen door de laagsmeltende vorm enkele minuten te verwarmen op 180°, waarbij de hoger smeltende modificatie ontstond (geen gewichtsverandering). Waarschijnlijk bestaat van deze stof nog een derde modificatie met smp 191.0–191.4°.

De IR spectra (0.2 mol. oplossingen in dichloormethaan) van de laagsmeltende (smp 171°) en de hoogsmeltende vorm (smp 187.5–188.4°) zijn identiek; o.a. absorpties bij 1330 en 1148 cm⁻¹ (SO₂ vibraties). De IR spectra van KBr plaatjes vertonen verschillen in het „fingerprint” gebied. UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 220 mμ (log ε 4.28) en 304 mμ (log ε 3.86) en een schouder bij ongeveer 240 mμ (log ε 3.90). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.00 (arom. protonen), singulet τ 6.14 (OCH₃), multiplet τ 6.1–6.8 (NCH₃): singulet τ 7.06 (SO₂CH₃), breed signaal τ ≈ 8.3–9.2 (resterende protonen); het maximum bij de grootste veldsterkte ligt bij τ 9.10.

Analyses: gev. C 52.0, 52.0; H 7.5, 7.6; N 6.2, 6.3;
 C₂₀H₃₄N₂O₆S₂(462.64) ber. C 51.93; H 7.41; N 6.05;
 gev. S 13.7, 13.8
 ber. S 13.86

N,N'-Decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofbromide

Onder stikstof werd bij een mengsel van 26.47 g (57.3 m.mol) N,N'-dimesyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (78c) en 40 g fenol een 31-gewichtsproc. oplossing van waterstofbromide in ijsazijn (300 ml) gevoegd. Na ongeveer 15 minuten was een heldere lichtgeelbruine oplossing ontstaan, die in een stikstofatmosfeer 24 uur bij kamertemperatuur werd bewaard. Bij toevoeging van 1.5 liter absolute ether ontstond een wit neerslag; de bovenstaande vloeistof werd na 2 dagen staan bij 0°, afgeschonken. De vaste stof werd achtereenvolgens gewassen met 125 ml absolute ether, 100 ml dichloormethaan, 150 ml ether en daarna bij een druk van 2 mm bij kamertemperatuur gedroogd (6 uur). Verkregen werd 23.47 g (88 %) N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofbromide als witte stof. Een hoeveelheid van dit product werd in een stikstofatmosfeer getitreerd met 0.1 N natriumhydroxideoplossing, met fenolftaleïne resp. thymolblauw als indicator (dichloormethaan werd toegevoegd om de ontstane base op te lossen).

Equivalentgewicht: gev. 257, 253
 C₁₈H₃₂Br₂N₂O₂(468.30) ber. 234.15

De gevonden waarden wijzen er op, dat de stof niet zuiver is, zoals ook blijkt uit de hoeveelheid N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (79c) die uit dit zout werd verkregen (zie pag. 69). Oplossingen van het vrije amine 79c werden gemaakt door kleine hoeveelheden van het zout, opgelost in water, te behandelen met 1N natriumhydroxideoplossing en daarna uit te schudden met resp. cyclohexaan, ether en chloroform. Deze organische oplossingen gaven met tetracyaanetheen (in dezelfde oplosmiddelen) een groen neerslag; met 1,3,5-trinitrobenzeen kleurden de oplossingen zich zeer zwak blauw.

N,N'-Diacetyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen werd bereid door 79c, o.a. verkregen bij de bepaling van het equivalentgewicht, bij kamertemperatuur te acetyleren met een mengsel van azijnzuuranhydride en pyridine (24 uur). Een onzuivere stof (4.22 g) ontstond, die werd gechromatografeerd over 130 g aluminiumoxide (zuil 35×2.4 cm), waarbij werd geelueerd met ether-ethylacetaatmengsels. Hierna werd tweemaal omgekristalliseerd uit ethylacetaat (de oplossingen werden afgekoeld tot -40°). Verkregen werd 1.89 g zuiver N,N'-diacetyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen als witte stof met smp $225.0-226.2^\circ$. TLC (silicagel; loopvloeistof aceton-dichloormethaan 1:1) gaf slechts één vlek.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): amide I band bij 1658 cm^{-1} . UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij $205\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.33$), $254\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.74$) en $306\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.78$) en een schouder bij $228\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.10$). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.15 (arom. protonen), singulet τ 6.14 (OCH_3), multiplet τ 5.9-6.6 (NCH_2), singulets τ 7.71 en 8.06 (CH_3CO); breed signaal $\tau \approx 8.2-9.1$ (resterende protonen) met een scherpe piek bij τ 9.02.

Analyse:	gev. C 67.4, 67.5;	H 9.0, 9.2;	N 7.0, 7.1
$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (390.53)	ber. C 67.66;	H 8.78;	N 7.17.

3.8.5. DIANSAYERBINDINGEN EN MODELSTOFFEN

N,N':N,N'-BIS(DECAMETHYLEEN)-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (57b)

Een poging werd ondernomen om uit 3.11 g onzuiver N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen-bis-waterstofbromide (zie pag. 61) met 1,10-dibroomdecaan o.i.v. kaliumcarbonaat de diansaverbinding 57b te bereiden. Na opwerken van het reactiemengsel, waarbij in één van de laatste stadia geconcentreerd zoutzuur werd gebruikt, kon 1.86 g vrijwel zuiver N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen-bis-waterstofchloride worden geïsoleerd. Het equivalentgewicht werd bepaald door titratie met 0.1N natriumhydroxideoplossing.

Equivalentgewicht:	gev. 237.0, 237.3
$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_2$ (477.15)	ber. 238.57

Dit zout werd met base omgezet in het amine 79b, smp $92.5-96.0^\circ$ (smeltpunt van de zuivere stof $94.0-94.8^\circ$; zie pag. 61). Het IR spectrum (Infracord; CCl_4) was vrijwel identiek met dat van zuiver 79b. Deze stof werd voor het volgende experiment gebruikt.

Omzetting van N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (79b) met sebaoylchloride in verbinding 80b

Oplossingen van resp. 1.213 g (3.00 m.mol) N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (79b) en 0.718 g (3.00 m.mol) sebaoylchloride (kp $122^\circ/0.8$ mm, n_D^{20} 1.4680; lit.: kp $128^\circ/1.3$ mm^{19a}, n_D^{18} 1.46836^{19b}) elk in 100 ml benzeen, werden

met behulp van buretten gelijktijdig gedruppeld bij een krachtig geroerd kokend mengsel van 4.0 ml (3.9 g; 49 m.mol) pyridine en 500 ml benzeen. Tijdens het toevoegen, dat 4 uur duurde, ontstond een geringe hoeveelheid wit neerslag. Na afloop werd nog 2 uur gekookt. Het reactiemengsel werd afgekoeld, achtereenvolgens tweemaal gewassen met 40 ml 2*N* zoutzuur, driemaal met 75 ml water en gedroogd met magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel werd in vacuo afgedestilleerd en het residu bij 65° gedroogd. De witte stof (1.70 g; smelttraject 230–261°) werd gezuiverd door chromatografie over 50 g aluminiumoxide (activiteit II–III; zuil 30 × 1.7 cm). Elutie met benzeen en benzeen-dichloormethaanmengsels gaf, na afdestilleren van het oplosmiddel, behalve een aantal vrijwel zuivere ook minder zuivere fracties. De eerste werden samen omgekristalliseerd uit petroleumether (kp 80–100°), waarbij de oplossing enkele dagen bij –5° werd bewaard. De ontstane kristallen werden afgezogen, gewassen met 15 ml petroleumether en gedroogd. Verkregen werd 0.362 g witte stof met smp 271.5–273° (geringe ontleding); TLC (aluminiumoxide; loopvloeistof dichloormethaan-ethylacetaat 3:2) gaf slechts één vlek. Dit product werd gebruikt voor de bepaling van analyses en spectra. De minder zuivere fracties werden eveneens omgekristalliseerd uit petroleumether (kp 80–100°) waardoor nog 707 mg witte stof met smp 266–268° (geringe ontleding) werd geïsoleerd, die volgens TLC ook vrijwel zuiver was. De totale opbrengst aan *80b* bedroeg 1.06 g (62 %). De verbinding is bij kamertemperatuur weinig oplosbaar in petroleumether, ether, aceton en ethanol, beter oplosbaar in benzeen en chloroform.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): amide I band bij 1635 cm⁻¹. UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 230 mμ (log ε 4.36) en een schouder bij ongeveer 260 mμ. PMR spectrum (15-proc. oplossing in deuteriochloroform): behalve een singulet bij τ 2.32 (arom. protonen), slecht opgesplitste signalen bij τ 6.16 (NCH₂), ∞ 7.6–8.0 (COCH₂), ∞ 8.2–9.35 (resterende protonen) met een scherpe piek bij τ 9.01 en o.a. een maximum bij τ 9.23.

<i>Analyse:</i>	gev. C 55.0, 55.0;	H 6.7, 6.7;	Br 28.2, 28.3;
C ₂₀ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O ₂ (570.44)	ber. C 54.74;	H 6.72;	Br 28.02;
	gev. N 4.8, 5.2		
	ber. N 4.92		

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in benzeen, 563, 571.

REDUCTIE VAN DE AMIDEN *81*, *82* EN *80b*

Bij de reducties met lithiaaluminiumhydride werd na afloop van de reacties de overmaat reductiemiddel ontleed volgens de werkwijze van Mićović en Mihailović¹⁰⁰, waardoor korrelige neerslagen ontstonden, die gemakkelijk konden worden afgezogen.

a. Reductie van N,N'-diacetyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*81*)

Bij een mengsel van 3.50 g (10.0 m.mol) N,N'-diacetyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*81*, zie pag. 25) en 5.6 g (150 m.mol) lithiaaluminiumhydride werd onder stikstof in één keer 100 ml zuiver tetrahydrofuran gevoegd, waarbij de temperatuur tot 63° steeg. Het mengsel werd onder roeren 3 uur gekookt (terugvloeiing), waarna onder koelen in ijs bij de geroerde suspensie achtereenvolgens werd gedruppeld: een mengsel van 5.7 ml water en 12 ml tetrahydrofuran, 5.7 ml 15-proc. natriumhydroxideoplossing, 17 ml water en 50 ml tetrahydrofuran. De ontstane vaste stof werd afgezogen, gewassen met 50 ml tetrahydrofuran en daarna met 300 ml chloroform. Het filtraat werd gedroogd met natriumsulfaat en het

oplosmiddel in vacuo afgedestilleerd. Het residu (2.43 g bruine halfvaste massa) werd onder stikstof omgekristalliseerd uit 20 ml methanol (de oplossing werd afgekoeld tot -45°). Verkregen werd 831 mg (26 %) onzuiver N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen als lichtbruine stof met smelttraject $94-103^{\circ}$; een mengsmeltpunt met op een andere wijze bereid (zie pag. 54) zuiver N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen vertoonde geen depressie. Uit de methanolische moederloog kon na afdestilleren van het oplosmiddel en acetylering met een mengsel van azijnzuuranhydride en ijsazijn geen zuiver product worden geïsoleerd.

Het bovengenoemde amine (831 mg; smp $94-103^{\circ}$) werd in een stikstofatmosfeer met een mengsel van 5 ml azijnzuuranhydride en 5 ml ijsazijn 1.5 uur gekookt onder terugvloeiing. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 10 ml methanol toegevoegd en in vacuo drooggedampt. Het residu werd omgekristalliseerd uit 7 ml methanol (de oplossing werd afgekoeld tot -30°) en daarna uit een mengsel van 10 ml benzeen en 20 ml petroleumether (kp $60-80^{\circ}$). Verkregen werd 666 mg (16 %, berekend op 81) N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (82) als nog niet geheel witte stof met smp $213-215^{\circ}$. Een mengsmeltpunt met zuiver 82, op andere wijze bereid (zie pag. 54), vertoonde geen depressie.

b. Reductie van N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (82)

Bij een mengsel van 812 mg (2.00 m.mol) 82 en 1.14 g (30 m.mol) lithiumaluminiumhydride werd onder stikstof in één keer 30 ml absolute ether gevoegd. De ontstane suspensie werd 13 uur geroerd en gekookt (onder terugvloeiing), waarna onder roeren en koelen in ijs achtereenvolgens werd toegevoegd 1.1 ml water, 1.1 ml 15-proc. natriumhydroxideoplossing, 3.4 ml water en 50 ml ether. De vaste stof werd afgezogen en gewassen met 50 ml ether; het oplosmiddel werd afgedestilleerd. Het residu bestond uit 613 mg halfvaste massa. Door TLC (silicagel; loopvloeistof benzeen-petroleumether 4:1) werd aangetoond dat de stof uit minstens 4 componenten bestond, waarvan één met dezelfde R_F waarde als zuiver N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (pag. 101) en een ander als N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzeen. Waarschijnlijk is dus gedeeltelijke debromering opgetreden. De ruwe stof werd onder stikstof omgekristalliseerd uit 1 ml methanol. Verkregen werd 123 mg (16 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen als witte stof met smp $85.0-87.8^{\circ}$; een mengsmeltpunt met het amine dat op een andere wijze was bereid (zie pag. 101) vertoonde geen depressie. Uit de moederloog konden geen zuivere producten worden geïsoleerd.

c. Reductie van verbinding 80b

De reductie van het amide 80b met lithiumaluminiumhydride, waarbij zuiver 57b niet kon worden geïsoleerd, werd als volgt uitgevoerd.

Bij een mengsel van 228 mg (0.40 m.mol) 80b en 0.50 g (13 m.mol) lithiumaluminiumhydride werd onder stikstof 30 ml absolute ether gevoegd. De suspensie werd onder roeren 4 uur gekookt onder terugvloeiing. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd achtereenvolgens toegedruppeld: 0.5 ml water, 0.5 ml 15-proc. natriumhydroxide-oplossing, 1.5 ml water en 25 ml tetrahydrofuran. De vaste stof werd afgezogen en gewassen met 50 ml chloroform. Het filtraat werd in vacuo drooggedampt en het residu - 198 mg witte vaste stof - omgekristalliseerd uit 10 ml absolute ethanol. Verkregen werd 85 mg witte stof (A) met smelttraject $140-165^{\circ}$ (smeltpuntsmicroscop). TLC [silicagel; loopvloeistof petroleumether (kp $60-80^{\circ}$)-ether 2:1] gaf één vlek; deze had dezelfde R_F waarde als de kleine hoeveelheid (32.5 mg) stof welke was verkregen bij een ander experiment (zie pag. 58). Dat A niet bestaat uit zuiver N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (57c), bleek behalve uit het grote smelttraject eveneens uit het broom-

gehalte. De stof kon niet worden gezuiverd door chromatografie of omkristallisatie.

Het IR spectrum (Infracord; nujol) vertoonde geen absorptie in het gebied van de N-H of C=O rekvibraties.

Analyse:	gev. Br 25.7, 25.8
$C_{26}H_{42}Br_2N_2$ (542.47)	ber. Br 29.46

Uit de ethanolische moederloog (zie boven) werd door chromatografie over silicagel een stof geïsoleerd met smp 67–68.5°. Een oplossing van deze stof in chloroform gaf met 1,3,5-trinitrobenzeen, eveneens opgelost in chloroform, geen kleuring. Dit wijst er op dat geen N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-p-diaminobenzeen in dit product aanwezig is; de laatstgenoemde verbinding geeft nl. volgens LÜTTINGHAUS en SIMON²³ met 1,3,5-trinitrobenzeen in chloroform een roodgekleurde oplossing.

De analyse wijst er op, dat hier vergaande debromering heeft plaatsgehad.

Analyse:	gev. C 65.1; H 9.3; N 6.0, 6.2
$C_{26}H_{42}Br_2N_2$ (542.47)	ber. C 57.57; H 7.81; N 5.17

Evenmin kon zuiver 57b worden geïsoleerd door de reductie met lithiaaluminiumhydride uit te voeren bij –5°. Bij de reductie van 80b met een oplossing van diboraan in tetrahydrofuran (analoog aan de reductie van 80c, zie pag. 70), werd als hoofddproduct een olie verkregen waarvan het IR spectrum (Infracord) een absorptie vertoont bij 3400 cm⁻¹. Waarschijnlijk is hier splitsing van de N-CO bindingen opgetreden.

N,N':N,N'-BIS(DECAMETHYLEEN)-1,4-DIAMINO-2,5-DIMETHOXYBENZEEN (57c)

Omzetting van N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (79c) met sebaoylchloride in verbinding 80c

Onder zorgvuldige uitsluiting van zuurstof werd bij een suspensie van 40.20 g (85.8 m.mol) onzuiver N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofbromide (pag. 65) in 150 ml dichloormethaan 125 ml 2N kaliumhydroxideoplossing gevoegd. De organische laag werd m.b.v. stikstof door watervrij kaliumcarbonaat geperst. In dezelfde (gesloten) apparatuur werd de waterlaag driemaal gewassen met 30 ml dichloormethaan; deze wasvloeistoffen werden eveneens door het droogmiddel geperst. Het gezamenlijke filtraat werd in vacuo ingedampt en zo lang bij een druk van 0.2 mm op 70° gehouden, tot het gewicht constant was. Verkregen werd 23.15 g (75.6 m.mol; opbrengst 75 %, berekend op 78c) N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (79c) als groenachtige heldere olie, die aan de lucht groenblauw kleurt.

Bij de cyclisatie – uitgevoerd onder stikstof – werd zuiver, op natrium gedroogd benzeen gebruikt.

Een oplossing van 23.15 g (75.6 m.mol) 79c in 350 ml benzeen werd onder stikstof gebracht in een van de voorraadvaten die verbonden waren met het cyclisatie-apparaat (fig. 3.7, pag. 46), nú voorzien van twee Vigreux-opzetten en twee injectiespuiten. Een oplossing van de tweede reactiepartner, 18.07 g (75.6 m.mol) sebaoylchloride (zie pag. 66), werd in het andere voorraadvat gebracht. In de reactiekolf bevond zich 1.5 l benzeen; om sporen water te verwijderen werd 50 ml benzeen afgedestilleerd. Nadat 115 ml (113 g, 1.43 mol) zuivere pyridine was toegevoegd, werden onder roeren (750 omw./min) bij dit heftig kokende mengsel de bovengenoemde oplossingen gevoegd (Braun-doseerapparaat). De oplossingen druppelden hierbij elk in één van de Vigreux-opzetten waarin het gecondenseerde benzeen terugvloede; de doseersnelheid bedroeg, voor elke component afzonderlijk, 45 ml per uur. Tijdens de reactie ontstond een wit neerslag in de lichtblauwe op-

lossing. Na het toevoegen werd nog 15 minuten gekookt, waarna het reactiemengsel in vacuo werd drooggedampt. Bij het residu (lichtgroene vaste stof) werd 0.45 l dichloormethaan en 100 ml 2*N* zoutzuur gevoegd. De organische laag werd tweemaal gewassen met 0.25 l 2*N* zoutzuur, tweemaal met 0.10 l water, gedroogd met kaliumcarbonaat en in vacuo drooggedampt. Het residu werd gewassen met 0.15 l ether. De stof welke hierbij niet oploste (35.65 g) werd gechromatografeerd over 830 g silicagel (zuil 42 × 5.8 cm). Elutie met dichloormethaan, dichloormethaan-ethylacetaat, en dichloormethaan-ethylacetaat-methanolmengsels gaf, behalve wasachtige stof, vrijwel zuivere fracties naast minder zuivere (aangetoond met TLC: aluminiumoxide; loopvloeistof dichloormethaan-ethylacetaat 1:2). De vrijwel zuivere fracties werden samen gewassen met 100 ml ethylacetaat; verkregen werd 13.44 g witte stof met smp ongeveer 365° (onder ontleding). TLC (zie boven) gaf één vlek. De minder zuivere fracties werden op dezelfde wijze nogmaals gechromatografeerd over silicagel, waarbij 14.91 g stof kon worden geïsoleerd. Dit product werd gekookt met 50 ml ethylacetaat en na een nacht staan bij kamertemperatuur afgezogen. Verkregen werd 14.45 g witte stof met smp ongeveer 362° (onder ontleding); volgens TLC (zie boven) is een te verwaarlozen hoeveelheid onzuiverheid aanwezig. De totale opbrengst aan 80c bedroeg 27.89 g (78 %, berekend op 79c). Voor de bereiding van de diansaverbinding 57c kan niet-gechromatografeerd diamide 80c worden gebruikt. Verbinding 57c is gemakkelijker te zuiveren dan de laatstgenoemde stof. Bij gebruik van triethylamine i.p.v. pyridine als HCl-bindend middel was de opbrengst aan 80c kleiner.

De stof is bij kamertemperatuur slecht oplosbaar in de meeste organische oplosmiddelen behalve chloroform, dichloormethaan en pyridine. Voor analyses en spectra werd de verbinding omgekristalliseerd uit een mengsel van chloroform en ether. Voor de bepaling van het smeltpunt werd een buisje gebracht in een smeltpuntsblok dat reeds was verwarmd tot 335°.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): amide I band bij 1640 cm⁻¹. UV spectrum (96-proc. ethanol): maximum bij 306 mμ (log ε 3.84) en schouders bij 222 mμ (log ε 4.27) en 247 mμ (log ε 3.81). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.11 (arom. protonen), singulet τ 6.14 (OCH₃) gedeeltelijk samenvallend met een multiplet τ 6.21 (NCH₂), multiplet τ ≈ 7.6–8.0 (COCH₃), breed signaal τ ≈ 8.3–9.4 (resterende protonen) met o.a. een scherpe piek bij τ 9.05 en een lager maximum bij τ 9.25.

<i>Analyse:</i>	gev. C 71.3, 71.5;	H 8.9, 9.1;	N 5.7, 5.8
C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₄ (472.68)	ber. C 71.14;	H 9.39;	N 5.93

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in benzeen: 480, 481.

N,N':N,N'-Bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c)

De voor de reductie van 80c benodigde diboraanoplossing in tetrahydrofuran werd bereid uit natriumboorhydride en boriumtrifluoride-etheraat^{60d}. Het gehalte werd bepaald door 1.000 ml te brengen in ongeveer 50 ml water en de ontstane oplossing, na toevoegen van 2.0 g mannitol, te titreren met 0.1*N* natriumhydroxide-oplossing (fenolftaleïne als indicator). De diboraanoplossing kan maanden bij ca. –20° onder stikstof worden bewaard zonder dat de titer sterk verandert.

Een suspensie van 9.45 g (20.0 m.mol) 80c in 145 ml zuiver tetrahydrofuran werd bij ongeveer 0° onder roeren in 15 minuten gedruppeld bij 40 ml 0.77 mol. oplossing van diboraan in tetrahydrofuran (stikstofatmosfeer). De temperatuur werd daarna in ca. 6 uur op ongeveer 20° gebracht. Het reactiemengsel werd een nacht bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens 1 uur gekookt onder terugvloeïng.

Onder roeren en koelen in ijs werd een mengsel van 3 ml water en 10 ml tetrahydrofuran langzaam toegevoegd, waarbij sterke gasontwikkeling optrad. De suspensie werd in vacuo drooggedampt; bij het residu werd 200 ml ether en 200 ml 0.5*N* kaliumhydroxideoplossing gevoegd. De waterlaag werd uitgeschud met 75 ml ether en de etherische oplossingen samen tweemaal met 100 ml 0.5*N* zoutzuur. De zure oplossingen werden samengevoegd, gewassen met 50 ml ether en alkalisch gemaakt. De hierbij ontstane suspensie werd tweemaal uitgeschud met 75 ml ether; deze etherische oplossingen werden samen tweemaal gewassen met 25 ml water en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd in vacuo verwijderd en het residu omgekristalliseerd (onder stikstof) uit 130 ml methanol, waarbij de oplossing tot -35° werd afgekoeld. Verkregen werd 7.03 g (79 %) *N,N'*:*N,N'*-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57*c*) als een witte stof met smp 148.0–149.2°. Uit de methanolische moederloog kon nog een hoeveelheid 57*c* worden geïsoleerd. De stof kan eveneens worden omgekristalliseerd uit petroleumether, ether en aceton; de oplossingen moeten hierbij tot -30 – -50° worden afgekoeld. Zeer onzuiver 57*c* kan het meest effectief worden gezuiverd door chromatografie over aluminiumoxide (activiteit II–III; elutie met petroleumether-benzeenmengsels). Verbinding 57*c* is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen behalve methanol. Voor bepaling van analyses, molecuulgewicht en spectra werd de stof nogmaals omgekristalliseerd uit methanol; smp 148.5–149.3°. TLC [silicagel; loopvloeistof petroleumether (kp 40–60°)-ethermengsel 1:4] gaf één vlek. Oplossingen van 57*c* in cyclohexaan, ether, dichloormethaan of chloroform gaven met tetracyaanetheen een zwakgele kleur. Met 1,3,5-trinitrobenzeen, in dezelfde oplosmiddelen, trad in het geheel geen kleuring op.

IR spectrum (0.5 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): geen absorptie in het gebied van de N–H rekvibraties. UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 215 $m\mu$ (log ϵ 4.23), 272 $m\mu$ (log ϵ 3.88), 313 $m\mu$ (log ϵ 3.83) en een zwakke schouder bij ongeveer 235 $m\mu$. PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.34 (arom. protonen), singulet τ 6.17 (OCH_3), multiplet $\tau \sim 6.6$ –7.1 (NCH_2), breed signaal $\tau \sim 8.2$ –9.3 (resterende protonen) met o.a. een brede absorptie bij $\tau \sim 8.8$ –9.0; het maximum bij de grootste veldsterkte ligt bij τ 9.22 (zie pag. 113). Een spectrum van de stof opgelost in tetrachloorkoolstof vertoont vrijwel hetzelfde beeld. De singulets komen hier voor bij τ 3.50 en 6.21.

<i>Analyse:</i>	gev. C 75.6, 75.8;	H 10.5 11.0;	N 6.2 6.2
$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (444.71)	ber. C 75.62;	H 10.88;	N 6.30

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in benzeen: 448, 451.

Dezelfde verbinding werd bereid door reductie van 80*c* met lithiaaluminiumhydride, waarbij ether of ether-benzeenmengsel als oplosmiddel werd gebruikt. Het ruwe reactiemengsel (na toevoeging van water) kleurde zich aan de lucht zeer snel geelbruin, terwijl zuiver 57*c*, ook in oplossing, aan de lucht niet gemakkelijk wordt geoxideerd. Waarschijnlijk is als nevenreactie verbreking van de binding tussen een carbonylgroep en een N-atoom opgetreden (zie ref. 95a, 100, 101). De opbrengst aan zuiver 57*c* varieerde van 36–53 %; een mengsmeltpunt met de hierboven beschreven stof vertoonde geen depressie. Bij gebruik van tetrahydrofuran als oplosmiddel werd bij reductie met lithiaaluminiumhydride, onder verschillende omstandigheden, de diansaverbinding 57*c* in het geheel niet gevormd. De olie die hierbij werd verkregen, vertoonde in het IR spectrum (Infracord) een sterke absorptie bij ongeveer 3350 cm^{-1} . Evenmin kon 57*c* worden geïsoleerd bij de reductie van 80*c* met lithiaaluminiumhydride in een mengsel van ether en pyridine.

Verbinding 83

Bij de reductie van onzuiver 80c met diboraan in tetrahydrofuran werd een mengsel van stoffen verkregen. Dit ruwe product (3.98 g) werd gechromatografeerd over 75 g aluminiumoxide (activiteit II-III; zuil 38×1.9 cm). Door elutie met petroleumether (kp 60–80°)-benzeenmengsels werden de verbindingen 57c en 83 in vrijwel zuivere toestand verkregen. Het laatste product (955 mg) werd tweemaal omgekristalliseerd uit 10 ml petroleumether (kp 60–80°) – de oplossingen werden tot 0° afgekoeld – waarbij 775 mg 83 als witte stof met smp 160.2–161.5° werd geïsoleerd. Deze stof is veel minder goed oplosbaar in petroleumether en methanol dan de diansaverbinding 57c. Een mengsmeltpunt van 57c met 83 vertoonde een grote depressie. Bij TLC [aluminiumoxide; loopvloeistof petroleumether (kp 40–60°)-ether 2:1] hadden de verbindingen 57c en 83 de R_F waarde 0.6 resp. 0.4. Oplossingen van 83 in cyclohexaan, ether, dichloormethaan of chloroform gaven met tetracyaanetheen (opgelost in dezelfde oplosmiddelen) een lichtgroene kleur. Met 1,3,5-trinitrobenzeen bleven de oplossingen kleurloos.

UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 216 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.58), 271 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.25) en 311 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.08). PMR spectrum (15-proc. oplossing in tetrachloorkoolstof): singulet τ 3.57 (arom. protonen), singulet τ 6.26 (OCH_3), brede niet opgesplitste band $\tau \sim 6.6$ –7.2 met het maximum bij τ 7.00 (NCH_2), breed signaal $\tau \sim 8.3$ –9.3 (resterende protonen) met een grote scherpe piek bij τ 8.74 en een breder maximum bij τ 8.97 met een schouder bij τ 9.15.

Analyse:	gev. C 75.7, 75.8;	H 11.0, 11.0;	N 6.3, 6.6
$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (889.42)	ber. C 75.62;	H 10.88;	N 6.30

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in benzeen: 887, 895.

Synthese van *N,N':N,N'*-bis-(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) via *N,N*-bis(10-broomdecyl)-2,5-dimethoxyaniline

De bereiding van 57c volgens een door ons gewijzigd voorschrift van SCHILL²¹ voor de bereiding van de diansaverbinding 57d (zie § 3.7) werd als volgt uitgevoerd.

Een mengsel van 30.6 g (0.200 mol) 2,5-dimethoxyaniline (smp 78.5–80.0°; Fluka), 450 g (1.50 mol) 1,10-dibroomdecaan, 100 g (0.72 mol) watervrij kaliumcarbonaat en 950 ml isoamylalcohol (kp 130–133°) werd onder roeren 2.5 uur gekookt onder terugvloeiing (stikstofatmosfeer). Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 500 ml water en 500 ml ether toegevoegd. De waterlaag werd uitgeschud met 250 ml ether; de etherische oplossingen werden samen gedroogd met natriumsulfaat, waarna de ether en het grootste deel van de isoamylalcohol in vacuo werden verwijderd. Het residu, 526 g bruine olie, werd opgelost in 750 ml petroleumether (kp 40–60°). Onder roeren werd in deze oplossing waterstofchloride geleid tot verzadiging; hierbij scheidde zich een donkerbruine olie af. De bovenstaande vloeistof werd afgeschonken; bij de olie werd 500 ml petroleumether gevoegd, waarna opnieuw waterstofchloride werd ingeleid. Deze bewerking werd nog tweemaal herhaald met telkens 250 ml petroleumether; de petroleumetheroplossingen bevatten de overmaat 1,10-dibroomdecaan. De olie werd geneutraliseerd met 1N natriumhydroxideoplossing en het ontstane mengsel tweemaal uitgeschud met 0.50 l ether. De etherische oplossingen werden samen gewassen met water, gedroogd met natriumsulfaat, waarna de ether in vacuo werd verwijderd. Het residu (87 g) dat nog naar isoamylalcohol rook, moet *N,N*-bis(10-broomdecyl)-2,5-dimethoxyaniline bevatten.

Nitrosering en reductie

Bij een oplossing van bovengenoemd residu (87 g bruine olie) in 950 ml ijsazijn werd onder roeren in 30 minuten een oplossing van 15.5 g (0.225 mol) natriumnitriet in 30 ml water gevoegd. De oplossing kleurde zich hierbij eerst rood en daarna geelbruin. Na het toevoegen werd nog 20 minuten geroerd; vervolgens werd een met waterstofchloride verzadigde oplossing van 330 g (1.46 mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 1.0 l ether in 15 minuten bij de oplossing in ijsazijn gevoegd, waarbij de temperatuur tot 45° steeg. Na 3 uur staan bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel gegoten in 2.0 l water en 1.0 l ether. De waterlaag werd uitgeschud met 0.20 l ether en de gezamenlijke etherische oplossingen zeven maal uitgeschud met telkens 100 ml water. De etherische oplossing werd gedroogd met natriumsulfaat en de ether in vacuo afgedestilleerd. Het residu (bruine olie) moet N,N-bis(10-broomdecyl)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen bevatten.

Cyclisatie

Een oplossing van laatstgenoemd residu in 450 ml 1-pentanol werd onder krachtig roeren m.b.v. een Braun-doseerapparaat gedruppeld bij een heftig kokende suspensie van 450 g (3.26 mol) kaliumcarbonaat in 1250 ml 1-pentanol (stikstof-atmosfeer; zie fig. 3.7). De doseersnelheid was 45 ml/uur; na het toevoegen werd nog 2 uur gekookt onder terugvloeiing. Het reactiemengsel werd na afkoelen tot kamertemperatuur geneutraliseerd met 6*N* zoutzuur en daarna tweemaal uitgeschud met ether. De etherische oplossingen werden samen (na filtratie) tweemaal gewassen met water, gedroogd met natriumsulfaat, waarna de ether werd afgedestilleerd. Bij het residu (53 g bruine olie) werd 75 ml methanol gevoegd; de ontstane suspensie werd langzaam afgekoeld tot -30°, waarbij een gedeeltelijk vaste stof (11.3 g) neersloeg. Deze werd driemaal uitgetrokken met 50 ml kokende petroleumether (kp 40-60°). De oplossing in petroleumether werd gedroogd met natriumsulfaat engechromatografeerd over 165 g aluminiumoxide (activiteit II-III, zuil 42 × 2.4 cm). Elutie met petroleumether (kp 60-80°)-benzeenmengsels gaf 5.19 g (5.8 %) N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) als bijna witte stof met smp 145-148°. Volgens TLC [silicagel; loopvloeistof petroleumether (kp 40-60°)-ether 1:4] is nog een geringe hoeveelheid onzuiverheid aanwezig. De stof heeft dezelfde R_f waarde als 57c dat bereid was door reductie van 80c. Een mengsmeltpunt vertoonde geen depressie. Bij de chromatografie over aluminiumoxide werden eveneens veel minder zuivere fracties verkregen. Hieruit kon geen zuiver product worden geïsoleerd, evenmin als uit de moederlogen.

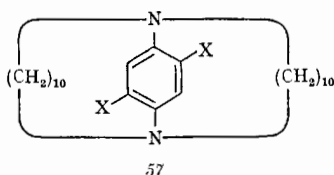
SYNTHESE EN EIGENSCHAPPEN VAN EEN PROCATENAAN

In het vorige hoofdstuk is de synthese van de diansaverbindingen $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*57b*) en de overeenkomstige dimethoxyverbinding *57c* behandeld. In dit hoofdstuk bespreken we de bereiding van een procataaan uit *57c* en de (mislukte) pogingen die zijn ondernomen om uit deze „precursor” een catenaan te bereiden.

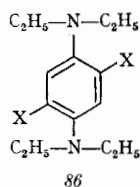
4.1. Synthese van $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (*57e*) en modelstoffen

Voor de bereiding van een verbinding van het type *61* (zie § 2.2) uit $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (*57c*) moeten in de laatste stof de etherfuncties worden omgezet in OH-groepen. De verbreking van de O-alkylbinding in arylalkylethers is behalve met de reagentia die door BURWELL¹²⁰, MCOMIE^{121a} en MEERWEIN⁶⁷ⁱ in hun overzichten zijn vermeld, de laatste jaren nog met tal van andere middelen uitgevoerd¹²².

In oriënterende experimenten werd de hydrolyse van de etherfuncties van *57c* onderzocht met een mengsel van waterstofbromide-oplossing en azijnzuur en de – volgens JAUQUES en LEISTEN¹²³ – sterke ethersplitsende middelen geconcentreerd zwavelzuur en $H_2SO_4-SO_3$ mengsels. Toen deze proeven niet gelukten hebben we de verbreking van de O-alkylbindingen eerst onderzocht met de modelstoffen N,N -diethyl-2,5-dimethoxyaniline en N,N,N',N' -tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (*86c*).



- c. $X = OCH_3$
e. $X = OH$



- b. $X = Br$
c. $X = OCH_3$
e. $X = OH$

De laatste twee verbindingen werden bereid door N-alkylering van resp. 2,5-dimethoxyaniline en 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen met ethylbromide en natriumhydroxideoplossing, analoog aan de bereiding van N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzeen (§ 2.4). In § 4.2 is een andere synthese van verbinding 86c behandeld.

Boriumtribromide, dat reeds in 1942 door BENTON en DILLON¹²⁴ is gebruikt voor de splitsing van ethers onder milde omstandigheden, wordt de laatste jaren veel toegepast¹²⁵. Uit de modelstoffen N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline en N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) werden door koken met een oplossing van boriumtribromide in benzeen de dihydroxyverbinding N,N-diethyl-2,5-dihydroxyaniline resp. N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen gevormd. De laatste stof werd eveneens bereid door reductie van het in de literatuur^{126, 127} beschreven N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon; (dit bevestigt de reeds bestaande structuurbewijzen van 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen; zie § 2.3).

De diansaverbinding 57c gaf evenwel onder dezelfde omstandigheden niet het verwachte N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (57e), maar een halogeen bevattende stof (analyse niet in overeenstemming met 57e), die niet nader werd onderzocht.

Een minder groot verschil in gedrag tussen 86c en 57c werd gevonden bij de reactie van deze stoffen met waterstofjodideoplossing. Uit de genoemde verbindingen werden de hydrochinonderivaten 86e en 57e verkregen in opbrengsten van resp. 91 en 71 %.

SCHILL¹²⁸ heeft de O-alkylbindingen in N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-diethoxybenzeen (57d) gesplitst met aluminiumbromide in benzeen. De dihydroxyverbinding werd hierbij echter niet geïsoleerd maar direct omgezet in N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-bis(acetoxy)benzeen en in N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-benzochinon (opbrengst 24 resp. 11 % berekend op 57d).

4.2. O-Alkylering van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (57e) en N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e)

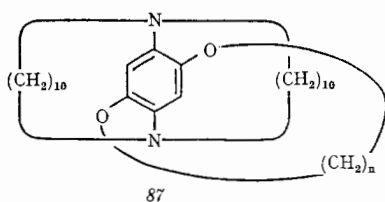
Om verschillende redenen lijkt O-alkylering de meest geschikte methode om verbinding 57e om te zetten in een stof waaruit een

procatenaan (schematisch weergegeven door formule 62; § 2.2) kan worden gevormd. We hebben deze ethervorming eerst onderzocht aan de modelstof N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e). Eerst werd geprobeerd verbinding 86e om te zetten met eenvoudige alkyleringsmiddelen. Geen reactie trad op met methyljodide in een mengsel van kaliumhydroxide en ethanol of met dimethylsulfaat en kaliumhydroxideoplossing. Hetzelfde negatieve resultaat werd bereikt met butylbromide in N,N-dimethylformamide als oplosmiddel en kaliumcarbonaat als HBr-bindend middel volgens de methode van NAKAZAWA en MIYATE¹²⁹. In al deze gevallen kon de uitgangsstof 86e of N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon, dat door oxidatie tijdens het opwerken is ontstaan, worden geïsoleerd.

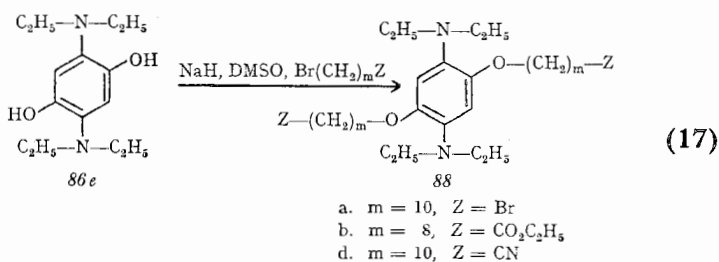
Enkele, voor de bereiding van arylalkylethers gebruikelijke methoden, faalden hier dus. Eén van de oorzaken hiervan is waarschijnlijk het slechts zwak zure karakter van de OH-groepen, waardoor het fenolaatanion niet gemakkelijk wordt gevormd (N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) is in kaliumhydroxideoplossing (pH 10) vrijwel onoplosbaar; het infraroodspectrum van 86e wijst op het voorkomen van intramoleculaire waterstofbruggen tussen de OH- en de diethylaminogroepen). Een andere mogelijke reden is dat – voor zover het fenolaation wel wordt gevormd – dit slechts zeer langzaam een S_{N2} reactie geeft met het alkyleringsmiddel. Het is een bekend feit dat anionen, in S_{N2} reacties, in „dipolar aprotic solvents” veel sneller reageren dan in „protic solvents”^{121b,130–132}.

In de literatuur zijn enkele voorbeelden beschreven van de vorming van ethers uit alkalimetaalfenolaten en alkylhalogeniden in dimethylsulfoxide^{133,134}. BLOOMFIELD¹³⁵ heeft C-alkyleringen (o.a. van 1,3-dionen) uitgevoerd in hetzelfde oplosmiddel met natriumhydride als base. Wij vonden dat onder ongeveer dezelfde omstandigheden met methyljodide uit de dihydroxyverbinding 86e, de ether 86c en met ethylbromide de overeenkomstige ethylether wordt gevormd.

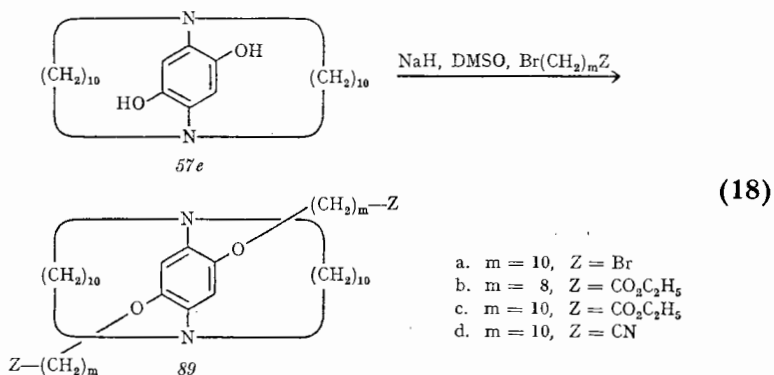
Nadat de omstandigheden waren gevonden waaronder de vorming van eenvoudige ethers plaats heeft, hebben we N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) met andere alkyleringsmiddelen laten reageren. Deze waren van dien aard dat ze, bij toepassing op N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (57e), zouden leiden tot verbindingen die kunnen worden omgezet in een procatenaan van het type 87.



De reactie van de modelstof *86e* met een kleine overmaat natriumhydride en een veelvoudige overmaat 1,10-dibroomdecaan in dimethylsulfoxide gaf N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis(10-broomdecyloxy)benzeen (*88a*, vgl. 17). Deze O-alkylering werd evenals de meeste andere uitgevoerd bij 20–25°.



Op soortgelijke wijze als in vgl. 17 is aangegeven, zou uit de diansa-verbinding *57e* het dibromide *89a* kunnen worden gesynthetiseerd (vgl. 18).

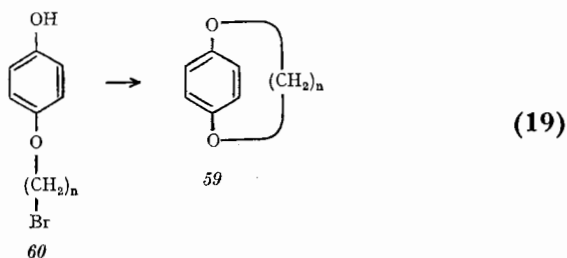


De broomatomen van verbinding *89a* zouden daarna moeten worden vervangen door groepen die met elkaar kunnen reageren onder

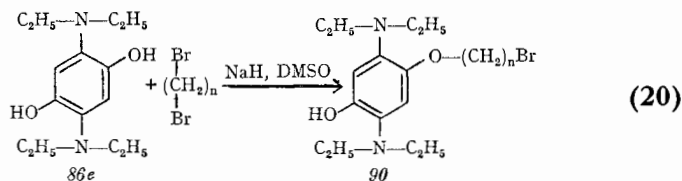
vorming van het derde hengel. Deze omweg kon worden vermeden door de O-alkylering van *57e* niet uit te voeren met 1,10-dibroomdecaan, maar met een ω -broomalkaancarbonzure ester. De reactie met een verbinding van het laatste type werd eerst geprobeerd met de modelstof *86e*, waarbij de di-ester *88b* ontstond. Op dezelfde wijze werden uit N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (*57e*) met 8-broom-1-octaancarbonzure ethylester en 10-broom-1-decaancarbonzure ethylester de verbindingen *89b* en *89c* in goede opbrengst verkregen. Toen bleek dat de di-ester *89b*, in tegenstelling met de overeenkomstige modelstof *88b*, onder de omstandigheden van de acyloïnecondensatie niet reageerde (§ 4.3), werden de dinitrillen *88d* en *89d* gemaakt met behulp van 10-broomdecylcyanide.

Daar het methylsulfinylcarbanion bij kamertemperatuur snel reageert met primaire alkylbromiden¹³⁶ en met esters^{137,138}, volgt uit de goede opbrengsten van het dibromide *88a* en de esters *88b*, *89b* en *89c*, dat de vorming van de fenolaatanionen hier niet verloopt via het methylsulfinylcarbanion.

Een procateenaan van het type *87* kan worden beschouwd als een derivaat van een dioxaparcyclofaan (*59*). Deze laatste verbindingen zijn door LÜTTRINGHAUS et al.²⁴ gemaakt volgens vgl. 19:

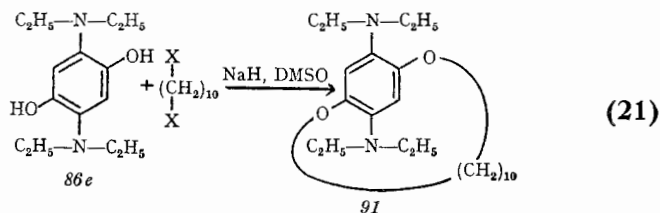


Om een procateenaan *87* op soortgelijke wijze te bereiden moet eerst één der OH-groepen van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (*57e*) in reactie worden gebracht met één Br-atoom van een α,ω -dibroomalkaan, waarbij een monoether wordt gevormd. We hebben deze ethervorming eerst onderzocht met de modelstof *86e* (vgl. 20).



Evenals LÜTTRINGHAUS c.s.^{24,139}, bij de synthese van **60**, hebben wij een overmaat α,ω -dibroomalkaan en een ondermaat base gebruikt. De resultaten waren echter zo slecht dat de analoge reactie met **57e** in plaats van **86e**, niet werd geprobeerd.

Evenmin succesvol verliepen de reacties volgens vgl. **21**:



Deze reacties werden uitgevoerd door een oplossing van equimoleculaire hoeveelheden **86e** en 1,10-dibroomdecaan of 1,10-dijooddecaan in resp. benzeen en dimethylsulfoxide langzaam te druppelen bij een overmaat natriumhydride in dimethylsulfoxide. Bij de vorming van een grote ring uit twee bifunctionele moleculen moeten de reactiesnelheidsconstanten groot zijn (zie § 3.3.). We hebben de reacties volgens vgl. **21** daarom bij hogere temperatuur (resp. ongeveer 52° en 40°) uitgevoerd dan de andere O-alkyleringen. Desondanks kon uit het reactiemengsel een groot deel van de uitgangsstof **86e**, vermengd met het oxidatieproduct N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon, worden geïsoleerd. Het gelukte niet bij de reactie met 1,10-dibroomdecaan deze verbinding terug te winnen. In plaats daarvan werd een onzuivere stof, die geen broom bevat en niet verder is onderzocht, verkregen. De reacties, volgens vgl. **21**, zijn waarschijnlijk mislukt doordat de α,ω -dihalogeendecanen gereageerd hebben met dimethylsulfoxide¹⁴⁰ of met het – bij de relatief hoge temperatuur gevormde – methylsulfinylcarbanion¹³⁸.

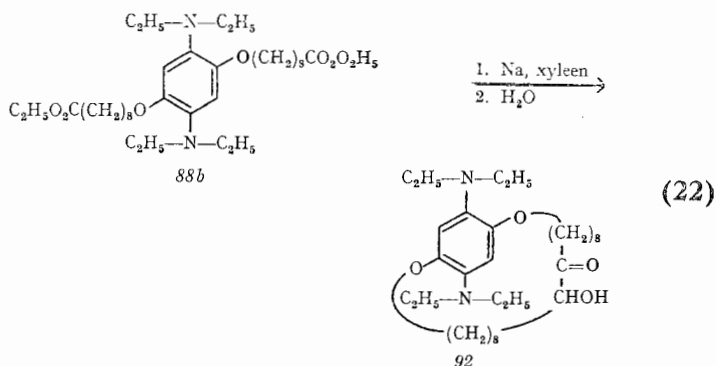
Onder ongeveer dezelfde omstandigheden die werden toegepast bij de O-alkyleringen volgens vgl. **17** en **18**, gaf N-alkylering van 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen met ethylbromide in redelijke opbrengst N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen. Hieruit blijkt dat moeilijk alkyleerbare aminen (zie pag. 38) in dimethylsulfoxide gemakkelijk worden omgezet in tertiaire aminen. In de literatuur¹⁴¹ is de N-alkylering van alkalimetalaalpyrrool beschreven, evenals de reactie van een aantal aromatische aminen met alkylbromiden in dimethylsulfoxide, waarbij behalve N-alkylering ook bromering van de kern optreedt¹⁴².

4.3. Synthese van een procatenaan

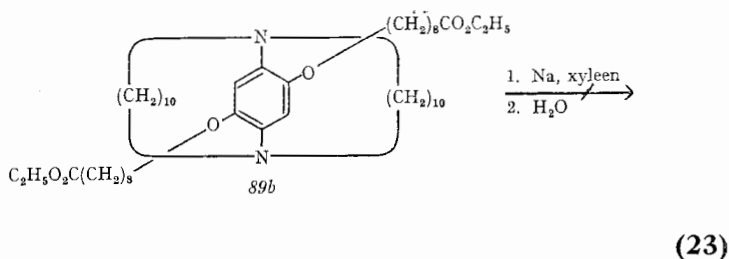
Een verbinding van het type **89** kan op verschillende wijzen, afhankelijk van de aard van de groepen Z, worden omgezet in een triansaverbinding. De di-ester **89b** werd bereid met het oogmerk de ethoxycarbonylgroepen door middel van een acyloïnecyclisatie volgens HANSLEY, PRELOG en STOLL met elkaar te laten reage-

ren^{67c,78,143}. Een ringsluitingsreactie van dit type biedt over het algemeen voordelen boven elke andere; de opbrengsten zijn meestal hoog, terwijl in veel gevallen een grote verdunning niet nodig is.

Voor een modelreactie hebben we de di-ester **88b** gebruikt (vgl. **22**). Door behandeling van het reactieproduct met water werd een stof verkregen die volgens het infraroodspectrum een α -ketol kan zijn.



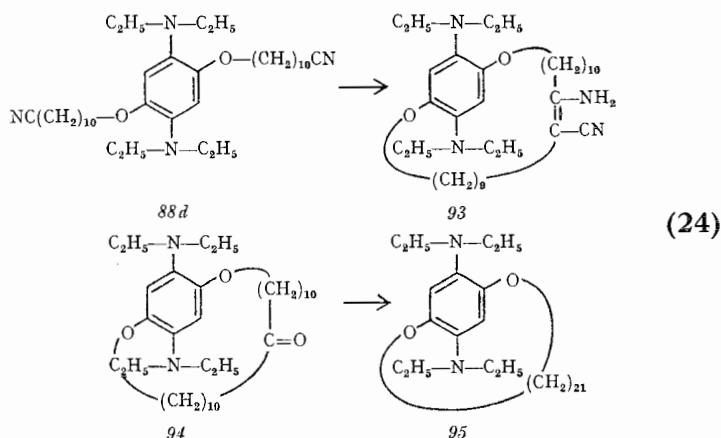
Onder dezelfde omstandigheden reageerde de di-ester **89b** niet (vgl. **23**), hoewel uit een molecuulmodel blijkt dat de ethoxycarbonylgroepen gemakkelijk in elkaars nabijheid kunnen komen.



Een zelfde negatief resultaat verkregen SCHILL en LÜTTRINGHAUS¹⁸ bij een poging 3,5-bis(11-methoxycarbonylundecyl)-1,2-dimethoxy-

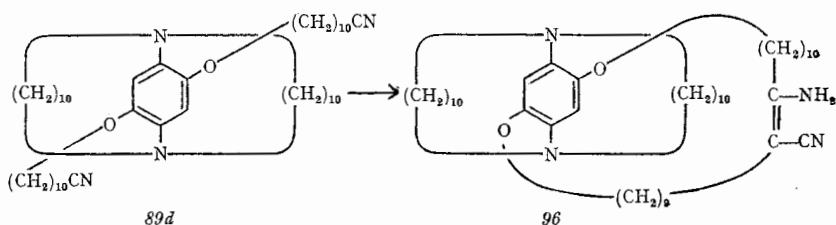
benzeen om te zetten in het cyclische α -ketol, hoewel ook in dit geval, sterisch, de reactie gemakkelijk plaats kan hebben.

Na bovengenoemde mislukking werd onderzocht of een triansa-verbinding kan worden gevormd door een nitrilcyclisatie volgens Thorpe-Ziegler (voor literatuur betreffende deze reactie zie ref. 67c, 75, 77b, 78). De reactie werd eerst onderzocht met de modelstof *88d*; als condensatiemiddel werd natrium-N-methylaniline gebruikt. Door behandeling van het reactiemengsel met water ontstond het enamionitril *93*; door hydrolyse tot het keton *94* en Wolff-Kishner-reductie (modificatie Huang-Minlon¹⁴⁵) hiervan, werd het 1,23-dioxa[23]paracyclofaan-derivaat *95* verkregen (vgl. *24*).



Op dezelfde wijze werd uit verbinding *89d* het enamionitril *96* verkregen. Hydrolyse met een mengsel van geconcentreerd zoutzuur en ijsazijn gaf het trianaketon *97*, waaruit door reductie het procatenaan N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (*98*) ontstond (vgl. *25*).

De tussenproducten *96* en *97* werden, in tegenstelling tot de overeenkomstige modelstoffen *93* en *94*, in zuivere toestand geïsoleerd.



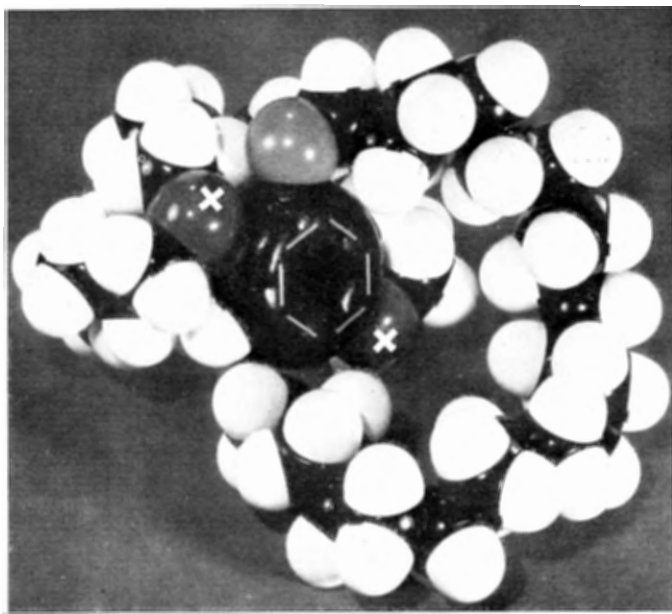


Fig. 4.3. Stuart-Briegleb-model van de extra-annulaire vorm van $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98).



Fig. 4.4. Stuart-Briegleb-model van de intra-annulaire vorm van $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98)*.

* Foto's: Centrale Fotodienst R.U. Groningen.

** De stikstofatomen zijn aangegeven met X.

Het feit, dat 57c in diverse oplosmiddelen (chloroform, dichloor-methaan, ether en cyclohexaan) met de sterke acceptor tetracyaan-etheen slechts een zeer zwakke gele kleur geeft, vormt een sterke aanwijzing dat 57c voorkomt in de intra-annulaire configuratie (II). Een molecuulmodel van 57c (configuratie II; zie fig. 4.2.) laat zien dat de benzeenring door de $-(CH_2)_{10}-$ hengsels is afgeschermd, wat niet het geval is bij de extra-annulaire configuratie (I; zie fig. 4.1.). De modelstof N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen geeft met tetracyaanetheen in bovengenoemde oplosmiddelen zeer intensief gekleurde oplossingen.

Het dimeer van 57c, dat waarschijnlijk de structuur 83 heeft, geeft met tetracyaanetheen lichtgroene oplossingen. Uit een molecuulmodel blijkt dat het niet onmogelijk is, dat een complex wordt gevormd, waarbij een molecuul tetracyaanetheen zich bevindt tussen de twee benzeenringen. Bij het procatenaan 98 traden dezelfde verschijnselen op als bij de diansaverbinding 57c.

Met 1,3,5-trinitrobenzeen gaf geen der vier genoemde verbindingen een kleuring, terwijl p-diaminobenzeenderivaten, die verder geen substituenten aan de benzeenring dragen, als N,N,N',N'-tetraethyl-p-diaminobenzeen en N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-p-diaminobenzeen, hiermee wel een ladingsoverdrachtcomplex vormen. Dit laatste voorbeeld bracht LÜTTRINGHAUS c.s.²³ er toe te veronderstellen dat hierbij de benzeenkern in het vlak van de grote ring kan liggen.

We vermoedden dat uit de protonmagnetische resonantiespectra belangrijke conclusies omtrent de stereochemie van de diansaverbindingen en het procatenaan 98 te trekken zouden zijn. Bekend is immers dat de plaats van het signaal van een proton wordt beïnvloed door een benzeenkern; er kan hierbij verschuiving naar hogere veldsterkte optreden (zie voor lit. hierover o.a. ref. 148a, 149). De diamagnetische verschuiving tengevolge van de ringstroom in benzeen treedt o.a. op bij paracyclofanen, zoals blijkt uit het werk van WAUGH en FESSENDEN¹⁵⁰ en CRAM en GOLDSTEIN¹⁵¹. Deze auteurs bestudeerden de protonmagnetische resonantiespectra van o.a. [10]- en [12]paracyclofaan en vonden daar een verschuiving naar hoger veld (voor een deel der protonen) van resp. 0.6 en 0.4 ppm.

Alle door ons bereide mono- en diansaverbindingen, evenals het procatenaan 98 zijn 1,12-diaza[12]paracyclofaanderivaten. Het was dus te verwachten dat ook hier een verschuiving naar hogere veldsterkte zou optreden. Dit werd inderdaad gevonden bij al deze verbindingen.

De protonmagnetische resonantiespectra van de meeste van deze stoffen (opgenomen als 10–20-proc. oplossingen in deuteriochloroform) geven een breed signaal, tussen ongeveer τ 8.3 en 9.3. De absorptie bij de hoogste veldsterkte vertoont een maximum bij $\tau \approx 9.2$, terwijl daarnaast een breder maximum voorkomt bij τ 8.8–9.0. Bekend is dat in alkanen $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2$ absorbeert bij τ 8.70–8.74^{148b}. De verschuiving naar hogere veldsterkte voor de absorptie van een deel van de protonen bedraagt dus 0.5 ppm. (De absorptie bij de hoogste veldsterkte komt bij de monoansaverbindingen N,N'-diacetyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen en N,N'-diacetyl-N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen voor bij τ 8.98 resp. 9.02).

Uit de grootte van de verschuiving kunnen in principe conclusies worden getrokken omtrent de plaats van de protonen t.o.v. de benzeenring (zie bijv. ref. 148a).

Ongelukkigerwijs kan uit de verschuiving naar hogere veldsterkte niet geconcludeerd worden of de diansaverbinding 57c als I of II aanwezig is, omdat:

1. zowel bij de intra- als de extra-annulaire vorm protonen zich bevinden daar, waar de benzeenkern een diamagnetische invloed uitoefent;
2. zowel de intra- als de extra-annulaire vorm in diverse conformaties kunnen voorkomen – terwijl we niet weten welke van deze de voorkeur genieten – waardoor ook uit de gróótte van de verschuiving geen conclusie kan worden getrokken;
3. een complicatie optreedt doordat de benzeenring in de diansaverbinding andersoortige substituenten draagt dan in de niet-gesubstitueerde paracyclofanen die door WAUGH en FESSENDEN¹⁵⁰ en CRAM en GOLDSTEIN¹⁵¹ zijn onderzocht, waardoor de grootte van het effect van de ringstroom van de benzeenkern anders zal zijn.¹⁵²

Dezelfde situatie doet zich voor bij het procatenaan 98.

De foto's 4.3 en 4.4 geven deze laatste verbinding weer waarbij de $\text{—(CH}_2\text{)}_{10}\text{—}$ ketens aan dezelfde kant van de benzeenkern liggen resp. het topologisch isomeer met deze ketens aan verschillende zijden van de benzeenkern. Uit de vier foto's blijkt dat er sterisch geen belemmering is voor de vorming van bis-quaternaire zouten.

De figuren 4.5–4.8 geven de protonmagnetische resonantiespectra weer van N,N'-decamethyleen-p-diaminobenzeen (fig. 4.5), N,N'-decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (fig. 4.6), N,N':

N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (fig. 4.7) en N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (fig. 4.8); (zie pag. 112 en 113).

4.5. Pogingen tot omzetting van het procateenaan N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98) in een catenaan

Om uit het procateenaan N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98) een catenaan te bereiden, moeten de N-arylbindingen van deze stof (of een derivaat) ervan) selectief worden verbroken. Hiervoor staan in principe verschillende methoden ter beschikking.

Het lijkt weinig zinvol om te proberen door oxidatie tot een catenaan te geraken, omdat uit verscheidene publicaties^{153,128} blijkt, dat bij de oxidatie van N,N-dialkylaniline (en derivaten) geen selectieve verbreking van de N-arylbinding plaats heeft (volgens NEUMANN en GOULD¹⁵⁴ zou door oxidatie van sommige dialkylarylaminen dialkylamine en p-benzochinon ontstaan).

Naast enkele andere methoden, die slechts in bijzondere gevallen kunnen worden toegepast (zie ref. 128), is het alleen mogelijk door reductie de N-arylbinding in N,N-dialkylaniline (zie ref. 67m, 155-157) of trialkylarylammoniumzouten (zie ref. 67m, 67n, 158-160) selectief te verbreken.

Wij hebben een aantal van deze methoden aan eenvoudige modelstoffen onderzocht:

Hydrogenering met Pd(OH)₂/BaSO₄ als katalysator, volgens KUHN en HAAS¹⁵⁵. In ons laboratorium verkreeg SWATERS¹⁶¹ volgens deze methode door reductie van N,N-diethylaniline een kleine hoeveelheid cyclohexanon (9 %) en diethylamine (4 %). De diansaverbinding N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-dimethoxybenzeen (57c) reageerde echter onder dezelfde omstandigheden niet.

Een andere methode die wordt gebruikt om uit een dialkylarylamine een alifatisch secundair amine te bereiden is de reductie volgens BIRCH¹⁵⁶ met natrium en ethanol in vloeibare ammoniak. Wij hebben niet geprobeerd op deze wijze N-arylbindingen te splitsen, omdat de modelstof N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-diethoxybenzeen (57d) volgens SCHILL¹²⁸ onder bovengenoemde omstandigheden niet reageert.

Bij de overige in de literatuur beschreven methoden wordt de N-C_{aryl} binding verbroken door reductie van quaternaire ammoniumzouten. We verwachtten aanvankelijk geen moeilijkheden bij de be-

reiding van quaternaire ammoniumzouten van **98**, omdat N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline en N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (**86c**) gemakkelijk reageren met methyljodide. Uit **86c** ontstond het mono-methiodide; bij langduriger behandeling werd N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-methiodide verkregen. De modelstof **86c** werd met een overmaat dimethylsulfaat of triethyloxonium tetrafluoroboraat gemakkelijk omgezet in de bis-quaternaire zouten.

Door SWATERS¹⁶¹ zijn in dit laboratorium een aantal in de literatuur beschreven methoden onderzocht, volgens welke de N-aryl-binding in trialkylarylammoniumzouten kan worden verbroken. De splitsing van deze binding verliep slechts bevredigend volgens de methode van BIRCH¹⁵⁸ met natrium en ethanol in vloeibare ammoniak, en electrochemisch volgens HORNER en MENTRUP¹⁵⁹. Wij hebben N,N,N,N',N',N'-hexaethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-tetrafluoroboraat gereduceerd volgens de laatste methode, waarbij een kleine hoeveelheid p-dimethoxybenzeen en triethylamine kon worden geïsoleerd. De reactie heeft hier dus het gewenste resultaat opgeleverd.

In tegenstelling met de eenvoudige modelstof **86c** konden van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (**57c**) en het procateen **98** geen bis-quaternaire zouten worden verkregen met methyljodide, dimethylsulfaat of triethyloxonium tetrafluoroboraat. Met de laatste verbinding trad zelfs in het geheel geen N-alkylering op; trialkyloxonium tetrafluoroboraten worden beschouwd als zeer sterke alkyleringsmiddelen omdat hiermee verbindingen zijn gealkyleerd die met andere reagentia niet worden omgezet^{163,164}.

Bij de reactie van **57c** met methyljodide kon een kleine hoeveelheid van een onzuivere stof worden geïsoleerd die volgens analyse en protonmagnetisch resonantiespectrum waarschijnlijk grotendeels moet bestaan uit N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-mono-methiodide.

SCHILL¹²⁸ heeft geprobeerd de N-arylbindingen van het procateen **98** te verbreken; de modelstof N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen **57d** reageert volgens deze auteur „unter milden Bedingungen” niet met methyljodide, terwijl bij langdurig (70 uur) verhitten op 90° volledige omalkylering tot N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-methiodide optrad.

Uit de literatuur blijkt dat verscheidene tertiaire aminen niet met klassieke alkyleringsmiddelen (alkylhalogeniden en dialkylsulfaten)¹⁶⁵ reageren, òf, onder drastische omstandigheden, anomale producten geven¹⁶⁶.

In dialkylarylaminen bemoeilijken of verhinderen^{167,168} ortho-substituenten dikwijls de reactie met alkyleringsmiddelen. De invloed van ortho-substituenten op de snelheid van de reactie tussen dialkylarylaminen en methyljodide in methanol als oplosmiddel is onderzocht door EVANS, WATSON en WILLIAMS¹⁶⁹. Uit hun experimenten volgt dat de meeste substituenten op de ortho-plaats, waaronder de methylgroep, de reactiesnelheid verlagen; de methoxygroep vergroot deze daarentegen. De verlaging van de reactiesnelheid door een o-methylgroep is door verschillende auteurs^{169,170} toegeschreven aan intramoleculaire chelaatvorming tussen het stikstofatoom en de CH₃-groep.

Een van de redenen waarom wij de synthese met de diansaverbinding N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (57b) niet hebben voortgezet is, dat bij vervanging van de broomatomen door groepen $-(CH_2)_nZ$, in het laatste stadium van de synthese zoals uit het voorgaande blijkt, de vorming van quaternaire zouten zeker niet zal gelukken.

Het is ons niet duidelijk waarom het procatenaan 98 en de modelstoffen 57c en 57d niet kunnen worden omgezet in bis-quaternaire zouten, terwijl van de eenvoudige modelstof N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) gemakkelijk bis-quaternaire zouten konden worden verkregen. Uit molecuulmodellen blijkt dat bovengenoemde mislukkingen niet kunnen worden toegeschreven aan sterische hinder om de stikstofatomen (zie fig. 4.1-4.4).

4.6. Experimenteel gedeelte

Voor opmerkingen van algemene aard wordt verwezen naar § 2.4 en 3.8.1.

Dimethylsulfoxide (DMSO; Fluka) werd gedroogd met calciumhydride en daarna van calciumhydride gedestilleerd in vacuo; kp. 75.5-76.0°/14 mm, n_D^{20} 1.4792 (lit. ⁶⁷¹: kp. 85-87°/25 mm, n_D^{21} 1.4787).

4.6.1. SYNTHESE VAN MODELSTOFFEN EN ETHERSPLITSINGEN

N,N-Diethyl-2,5-diethoxyaniline

In een Carius-buis werd 11.48 g (75.0 m.mol) 2,5-dimethoxyaniline (smp 78.5-80.0; Fluka) met 58.0 g (0.53 mol) ethylbromide en 21.0 g (0.53 mol) natriumhydroxide, opgelost in 50 ml water, in een stikstofatmosfeer onder schudden verwarmd op 125-135° gedurende 18 uur. Na afkoelen werd het reactiemengsel behandeld met

80 ml 1N natriumhydroxideoplossing en daarna tweemaal uitgeschud met 75 ml ether. De etherische oplossing werd gewassen met water (driemaal 50 ml), gedroogd met kaliumcarbonaat, waarna de ether werd afgedestilleerd. Het residu werd in vacuo gedestilleerd, waarbij 13.77 g (88 %) N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline werd verkregen als bijna kleurloze olie met kp 137–138°/13 mm, n_D^{20} 1.5283. Voor de bepaling van analyses en spectra werd nogmaals in vacuo gedestilleerd, waarbij kleurloze olie destilleerde (kp 138°/13 mm, n_D^{20} 1.5284). De verbinding wordt zeer langzaam aan de lucht geoxideerd.

IR spectrum (vloeistoffilm): geen absorptie in het gebied van de N–H rekvibratie. UV spectrum (Beckman; 96-proc. ethanol): maxima bij 215 m μ (log ϵ 4.25 en 295 m μ (log ϵ 3.68) en een schouder bij ongeveer 255 m μ . PMR spectrum (20-proc. oplossing in tetrachloorkoolstof): multiplet τ 3.30–3.85 (aromaatprotonen), singulets τ 6.31 en 6.36 (OCH₃), quadruplet τ 6.91 (NCH₂CH₃), triplet τ 8.9 (CH₂CH₃, J 7 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 68.9, 69.0;	H 9.1, 9.3;	N 6.6, 6.6
C ₁₂ H ₁₈ NO ₂ (209.29)	ber. C 68.86;	H 9.15;	N 6.69

N,N-Diethyl-2,5-dihydroxyaniline

Bij een oplossing van 2.40 g (11.5 m.mol) N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline in 80 ml zuiver benzeen werd onder stikstof een oplossing van 4.00 ml (10.6 g, 42 m.mol) boriumtribromide in 20 ml benzeen gevoegd, waarbij de temperatuur steeg tot 40°. Na 3 uur koken onder terugvloeiing in een stikstofatmosfeer, waarbij een geel neerslag ontstond, werd het reactiemengsel in vacuo ingedampt. Om resten boriumtribromide te verwijderen werd 15 ml benzeen toegevoegd en daarna weer in vacuo afgedestilleerd. Het groene residu werd opgelost in 150 ml water en 40 ml ether. De waterlaag werd gewassen met 25 ml ether, waarna kaliumacetaat werd toegevoegd tot de pH 6 was. De troebele oplossing werd tweemaal uitgeschud met 15 ml ether en tweemaal met 15 ml dichloormethaan. De organische oplossingen werden samengevoegd, gedroogd met magnesiumsulfaat en daarna in vacuo ingedampt. Het residu (1.05 g donkere olie, hoofdzakelijk bestaande uit N,N-diethyl-2,5-dihydroxyaniline) werd voor andere experimenten gebruikt.

De waterige oplossing (pH 6) werd met 2N kaliumhydroxideoplossing op pH 7.5 gebracht en daarna uitgeschud met 15 ml dichloormethaan en driemaal met 25 ml ether. Deze organische oplossingen werden samen, na drogen met magnesiumsulfaat, in vacuo drooggedampt. Het residu (887 mg lichtpaarse vaste stof) werd onder stikstof omgekristalliseerd uit een mengsel van 30 ml benzeen en 150 ml petroleumether (kp 60–80°), waarbij de oplossing werd afgekoeld tot –5°. Verkegen werd 748 mg bijna witte stof met smeltpunt (onder stikstof) 88–90.0°. Voor de bepaling van analyses en spectra werd het product gezuiverd door twee gefractioneerde sublimaties bij 60–70°/0.1 mm, waarbij N,N-diethyl-2,5-dihydroxyaniline als witte stof werd geïsoleerd; smeltpunt (onder stikstof) 89.4–90.2°. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in chloroform en ethanol, minder in benzeen en water en slecht in petroleumether. Aan de lucht treedt langzame oxidatie op.

IR spectrum (0.45 mol. oplossing in dichloormethaan): o.a. een scherpe band bij 3585 cm⁻¹ (vrije O–H) en een brede band bij 3340 cm⁻¹ (geassocieerde O–H). UV spectrum (Beckman; cyclohexaan): maximum bij 297 m μ (log ϵ 3.71) en een schouder bij 255 m μ . PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): multiplet τ 3.1–3.6 (arom. protonen en OH), quadruplet τ 7.16 (NCH₂CH₃), triplet τ 9.10 (NCH₂CH₃, J 7 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 66.4, 66.4;	H 8.3, 8.3;	N 7.8, 7.8
C ₁₀ H ₁₆ NO ₂ (181.24)	ber. C 66.27;	H 8.34;	N 7.73

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c)

In een Carius-buis werd 7.23 g (30.0 m.mol) 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride (§ 2.4) met 24.0 g (0.220 mol) ethylbromide en 10.8 g (0.270 mol) natriumhydroxide, opgelost in 30 ml water, in een stikstofatmosfeer onder schudden verwarmd op 125–135° gedurende 18 uur. Na afkoelen werd bij het reactiemengsel 150 ml 0.2 *N* natriumhydroxideoplossing en 150 ml ether gevoegd. De waterlaag werd driemaal uitgeschud met 75 ml ether. Alle etherische oplossingen werden samen gewassen met water (tweemaal 50 ml), gedroogd met kaliumcarbonaat, waarna de ether werd afgedestilleerd. Vacuümdestillatie van het residu gaf 7.65 g kleurloze olie met *kp* 97.5–98.5°/0.2 mm, n_D^{20} 1.5208. Het IR spectrum (Infracord) vertoonde geen absorptie bij 3500–3100 cm^{-1} ; uit een analyse bleek dat de olie, die bij staan geheel vast werd, nog niet zuiver was. Door twee kristallisaties onder stikstof uit een mengsel van 30 ml petroleumether (*kp* 40–60°) en 5 ml absolute ethanol (de oplossingen werden tot –40° afgekoeld) werd 6.02 g (71 %) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) als witte stof met *smp* 30.4–32.2° verkregen. De vaste stof, die aan de lucht vrijwel niet wordt geoxideerd, is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen.

UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 215 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.30), 265 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.96) en 306 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.78).

<i>Analyse:</i>	gev. C 68.8, 68.8;	H 10.2, 10.2;	N 10.1, 10.1
$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (280.42)	ber. C 68.53;	H 10.06;	N 9.99

Alkylering van 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-waterstofchloride met overmaat diethylsulfaat in natriumhydroxideoplossing bij 25–30° gaf een bijna kleurloze olie met *kp* 100–101°/0.25 mm; het IR spectrum is identiek met dat van zuiver *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c). De opbrengst bedroeg 66 %.

Een bereiding van 86c door O-alkylering van *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen is weergegeven in § 4.6.2.

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e)

a. Ethersplitsing van *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) met boriumtribromide

Aan een oplossing van 1.133 g (4.04 m.mol) 86c in 35 ml zuiver benzeen werd onder stikstof toegevoegd 2.00 ml (5.3 g, 21 m.mol) boriumtribromide, opgelost in 5 ml benzeen. De lichtgroene oplossing werd in een stikstofatmosfeer 3 uur gekookt onder terugvloeiing, waarbij de kleur langzaam geel werd en een vaste stof neersloeg. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel bij dezelfde temperatuur in vacuo zo ver mogelijk ingedampt; bij het residu werd 10 ml benzeen gevoegd en daarna weer (samen met resten boriumtribromide) in vacuo verwijderd. De achtergebleven vaste stof werd opgelost in 150 ml water; deze oplossing werd tweemaal gewassen met 25 ml ether en daarna behandeld met kaliumacetaat tot de pH 6 was. Nadat een kleine hoeveelheid $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ was toegevoegd, werd de oplossing viermaal uitgeschud met 15 ml dichloormethaan. Met 2*N* kaliumhydroxideoplossing werd de waterlaag zwak alkalisch gemaakt (pH 8–8.5) en werd opnieuw uitgeschud met dichloormethaan (tweemaal 15 ml). Alle dichloormethaanextracten werden samen gedroogd met magnesiumsulfaat, waarna het oplosmiddel werd afgedestilleerd. Het residu (812 mg rode stof) werd tweemaal omgekristalliseerd (onder stikstof) uit 12 ml absolute ethanol en daarna uit 35 ml petroleumether (*kp* 60–80°), waarbij de oplossingen tot –5° werden afgekoeld. Verkregen werd 588 mg (58 %) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) als witte stof met *smp*

138.5–140.0°. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in chloroform en 2*N* zoutzuur, minder goed in benzeen, tetrachloorkoolstof en 2*N* kaliumhydroxide, slecht in petroleumether, aceton en methanol. In vaste toestand treedt aan de lucht slechts zeer langzame oxidatie op.

UV spectrum (Beckman; cyclohexaan): maximum bij 305 mμ (log ε 3.87). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): multiplet τ 3.09 (OH), singulet τ 3.26 (arom. protonen), quadruplet τ 7.12 (NCH₂CH₃), triplet τ 9.06 (NCH₂CH₃, J 7 cps); zie eveneens pag. 91.

<i>Analyse:</i>	gev. C 66.8, 67.0;	H 9.6, 9.7;	N 10.9, 11.0
C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂ (252.36)	ber. C 66.63;	H 9.58;	N 11.10

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen-bis-waterstofchloride werd bereid door een oplossing van waterstofchloride in absolute ether (5 ml; 25 gewichtsproc.) te voegen bij een suspensie van 1.000 g (3.96 m.mol) *86e* in 10 ml ether. Na 4 dagen staan bij kamertemperatuur werd de vaste stof afgezogen, gewassen met 45 ml ether en omgekristalliseerd uit een mengsel van 20 ml absolute ethanol en 10 ml dichloormethaan. Na wassen met 30 ml ether en drogen werd 1.226 g (95 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen-bis-waterstofchloride verkregen als witte stof met smp 264° (onder ontleding).

<i>Analyse:</i>	gev. Cl 21.9, 22.0;	N 8.5, 8.7
C ₁₄ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ (325.29)	ber. Cl 21.80;	N 8.61

b. Ethersplitsing van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (*86c*) met waterstofjodideoplossing

Een oplossing van 370 mg (1.32 m.mol) *86c* in 2.0 ml 57-proc. waterstofjodideoplossing (gedestilleerd van rode fosfor) werd 2 uur gekookt onder terugvloeiing in een stikstofatmosfeer, waarbij witte kristallen ontstonden. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 50 ml water en enkele mg Na₂S₂O₃ toegevoegd. De hierbij ontstane kleurloze oplossing werd tweemaal gewassen met 15 ml ether en daarna zwak alkalisch gemaakt met een kaliumcarbonaatoplossing (tot pH 9–10), waarbij een witte stof neersloeg. Deze werd afgezogen, gewassen met 20 ml water en gedroogd. Verkregen werd 302 mg (91 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (*86e*) als witte stof met smp 138.0–139.4°. Een mengsmeltpunt met het product *86e* verkregen bij het experiment beschreven onder a, vertoonde geen depressie.

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon

Deze verbinding werd bereid analoog aan een voorschrift van GRINEV et al.¹⁷¹ voor de synthese van andere tetra-alkyl-1,4-diamino-2,5-benzochinonen.

Een oplossing van 33.0 g (0.300 mol) hydrochinon in 0.60 l methanol werd onder roeren in 1 uur gedruppeld bij 60.0 g (0.300 mol) koper(II)acetaat-monohydraat en 110 g (1.50 mol) diethylamine, samen opgelost in 0.90 liter methanol. Tijdens het toevoegen werd de temperatuur door koeling tussen 14 en 16° gehouden, terwijl een luchtstroom door het reactiemengsel werd geleid. Daarna werd onder roeren bij dezelfde temperatuur nog 1.5 uur lucht doorgeleid. De paarsrode suspensie werd 2 dagen bij –20° bewaard, de vaste stof afgezogen (voor opwerken van het filtraat zie onder) en continu geëxtraheerd in een extractieapparaat met 0.75 l methanol. Dit extract werd ingedampt tot 0.45 l en afgekoeld tot 0°. De ontstane kristallen werden afgezogen en bij 0° gewassen met 50 ml methanol. Verkregen werd 30.8 g roodbruine stof met smp 112.0–113.5°. Het oorspronkelijke filtraat werd ingedampt tot 0.50 liter en afgekoeld tot 0°. Het roodbruine neerslag werd afgezogen en bij 0° gewassen met 50 ml methanol en gedroogd. Deze portie (26.6 g) had een smelt-

traject van 110.5–113.0°. De totale opbrengst aan N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon bedroeg 57.4 g (77 %). Voor de opname van spectra werd de zuiverste fractie omgekristalliseerd uit petroleumether (kp 60–80°; 1 g uit 50 ml); de roodbruine kristallen smolten bij 112.0–112.7° (lit. ¹²⁶: smp 112–114°, opbrengst 44 %). De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in benzeen, tetrachloorkoolstof en chloroform, minder in ethanol, methanol en ether, slecht in petroleumether en onoplosbaar in 2N zoutzuur.

IR spectrum (Infracord; Nujol): o.a. een matig sterke absorptie bij 1630 cm⁻¹ (C=O) en een sterke bij 1560 cm⁻¹ (C=C). UV spectrum 96-proc. ethanol: maxima bij 225 mμ (log ε 4.40 en 371 mμ (log ε 4.38). PMR spectrum (10-proc. oplossing in tetrachloorkoolstof): singulet τ 4.78 (protonen aan de benzochinonring), quadruplet τ 6.51 (NCH₂CH₃), triplet τ 8.78 (NCH₂CH₃, J 7 cps). Zie voor spectra van aminochinonen ook ref. 127 en 184.

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) door reductie van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon

Een mengsel van 20.0 g (80 m.mol) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-benzochinon, 20.0 g (95 m.mol) Na₂S₂O₄ · 2H₂O, 120 ml benzeen, 55 ml ether en 200 ml 1N natriumhydroxideoplossing werd gedurende 6 uur krachtig geschud (onder stikstof). De kleur veranderde hierbij van rood naar geel. Het reactiemengsel werd met 2N zoutzuur geneutraliseerd en de organische oplosmiddelen in vacuo afgedistilleerd. Na afkoelen tot 5° werd het ontstane neerslag afgezogen, gewassen met 50 ml water, gedroogd en tweemaal omgekristalliseerd (onder stikstof) uit een mengsel van 250 ml petroleumether (kp 80–100°) en 35 ml absolute ethanol (de oplossingen werden afgekoeld tot –10°). Verkregen werd 18.21 g (90 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) als vrijwel witte stof met smp 137.5–139.5°. Een geheel wit product, met smp 139.0–139.6° werd geïsoleerd na een derde kristallisatie uit een mengsel van petroleumether en ethanol. Dit werd gebruikt voor analyses en opname van spectra. Een mengsmeltpunt met de stof, verkregen volgens a (pag. 89), vertoonde geen depressie.

De IR spectra van een 0.20 mol. oplossing en een 0.020 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof zijn identiek. In het gebied van de OH rekvibraties komt alleen een vrij brede band voor bij 3350 cm⁻¹. Dit wijst op de vorming van intramoleculaire waterstofbruggen tussen OH- en diethylaminogroepen. Het IR spectrum van een KBr plaatje vertoont in bovengenoemd gebied absorpties bij 3415 en 3330 cm⁻¹. UV spectrum (cyclohexaan): maximum bij 306 mμ (log ε 3.87). PMR spectrum (8-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.26 (arom. protonen), slecht opgesplitst multiplet τ 3.43 (OH), quadruplet τ 7.11 (NCH₂CH₃), triplet τ 9.04 (NCH₂CH₃, J 7 cps).

N,N':N,N'-Bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (57e)

De bereiding van deze verbinding door ethersplitsing van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) met waterstofjodideoplossing werd uitgevoerd bij temperaturen variërend van 90–153°. Het beste resultaat werd als volgt verkregen.

Waterstofjodideoplossing (57-proc.) werd gedistilleerd vanaf rode fosfor; kp 126°. Onder stikstof werd 70 ml van deze oplossing (68 g HI, 0.53 mol) samen met enkele mg rode fosfor gevoegd bij 5.85 g (13.15 m.mol) N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c). De suspensie werd onder roeren verwarmd (24 uur 103–105°, daarna 12 uur 112–115°), waarbij eerst een vrijwel heldere oplossing ontstond en daarna geleidelijk vaste stof werd gevormd. Tijdens de reactie werd een langzame stikstofstroom overgeleid, om gevormd methyljodide

te verwijderen. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd bij de gele suspensie een oplossing gevoegd van 53 g (0.53 mol) kaliumwaterstofcarbonaat in 0.25 liter water. De vloeistof werd m.b.v. stikstof door een glasfilter geperst, de vaste stof gewassen met tweemaal 50 ml water en gekookt met 50 ml methanol, waarbij een rode suspensie ontstond. Deze werd na afkoelen behandeld met 100 ml 1-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing, waarna de vloeistof werd verwijderd. De onopgeloste stof werd tweemaal gewassen met 50 ml water en vervolgens gekookt met 50 ml methanol. De suspensie werd afgekoeld tot -8° ; de vloeistof werd verwijderd, de vaste stof gedroogd en daarna uitgetrokken met achtereenvolgens 75, 40 en 40 ml kokende petroleumether (kp $60-80^{\circ}$), waarbij 1.10 g rode teer niet oploste. De oplossingen in petroleumether werden samen in vacuo drooggedampt. Het residu (4.36 g lichtrode stof met een smelttraject van ongeveer $180-190^{\circ}$) werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 125 ml petroleumether (kp $60-80^{\circ}$) en 6 ml absolute ethanol, waarbij de oplossing langzaam werd afgekoeld tot -70° . De op deze wijze verkregen vaste stof werd tweemaal gekookt met 45 ml absolute ethanol; na afkoelen tot -25° resp. -5° werd de vloeistof verwijderd en de onopgeloste stof gedroogd. De opbrengst aan $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (57e) bedroeg 3.87 g (71 %); lichtrode stof met smp $197-199.5^{\circ}$. Voor de meeste O-alkyleringen (zie 4.6.2) werd dit nog niet geheel zuivere product gebruikt. Door gefractioneerde sublimatie bij $170-180^{\circ}/0.1$ mm (zie 3.8.1) werd 90-95 % hiervan verkregen als witte stof met smp $199.8-200.8^{\circ}$. Een veel slechter resultaat werd bereikt door het reactieproduct, na behandeling met kaliumwaterstofcarbonaatoplossing, zonder de aangegeven zuivering te sublimeren. De rode (organische) oplossingen, verkregen bij de isolering van 57e, bevatten waarschijnlijk $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-benzochinon. Door deze oplossingen droog te dampen en te behandelen met $Na_2S_2O_4$ (zie synthese van 86e, pag. 91), werd nog een kleine hoeveelheid dihydroxyverbinding 57e verkregen.

Omdat 57e, vooral in onzuivere toestand, in oplossing aan de lucht snel wordt geoxideerd, werden bij de bereiding alle oplosmiddelen eerst gekookt in een stikstofstroom; bij alle handelingen bevond de stof zich in een stikstofatmosfeer. In vaste toestand in het donker is de stof aan de lucht stabiel.

$N,N':N,N'$ -Bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in petroleumether, benzeen, ether, tetrachloorkoolstof, chloroform en weinig in methanol en ethanol.

Het IR spectrum van een 0.22 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof is identiek met het spectrum van een 0.022 mol. oplossing in hetzelfde oplosmiddel. In het gebied van de O-H rekvibraties komt een vrij brede band voor bij 3340 cm^{-1} . Deze gegevens zijn in overeenstemming met het voorkomen van intramoleculaire waterstofbruggen tussen de OH-groepen en de N-atomen.

UV spectrum (cyclohexaan): maximum bij $309\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.82). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulets τ 3.13 en 3.23 (arom. protonen en OH), multiplet $\tau \approx 6.8-7.5$ (NCH_2), breed signaal τ 8.4-9.3 (resterende protonen) met een grote scherpe piek bij τ 8.95; het maximum bij de hoogste veldsterkte ligt bij τ 9.14.

<i>Analyse:</i>	gev. C 74.9, 74.9;	H 10.7, 10.8;	N 6.7, 6.9
$C_{26}H_{44}N_2O_2$ (416.65)	ber. C 74.94;	H 10.64;	N 6.72

De verbreking van de O-CH₃ bindingen van 57c met andere reagentia werd als volgt onderzocht:

1. Koken van een oplossing van 57c in een mengsel van boriumtribromide en benzeen gedurende 3 uur. Na opwerken van het reactiemengsel en zuivering van het ruwe product door chromatografie en omkristallisatie uit petroleumether

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-diethoxybenzeen

Bij 0.36 g (15 m.mol) natriumhydride werd gevoegd 1.010 g (4.00 m.mol) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e), daarna 20 ml DMSO, waarbij gasontwikkeling en bruinkleuring optrad en de temperatuur steeg tot 31°. De suspensie werd 10 minuten geroerd bij dezelfde temperatuur, waarna een oplossing van 1.09 g (10.0 m.mol) ethylbromide in 15 ml DMSO werd toegevoegd. Na 6 uur roeren bij 31–35° en een nacht staan bij kamertemperatuur, werd aan het, nu groene reactiemengsel 125 ml water en 50 ml ether toegevoegd. De waterlaag werd uitgeschud met 50 ml ether. De etherische oplossingen werden samengevoegd en driemaal geschud met 20 ml 2N zoutzuur. De zure waterlagen werden zwak alkalisch (pH 8) gemaakt en weer uitgetrokken met ether (driemaal 20 ml). Deze etherische oplossingen werden gewassen met water, gedroogd met magnesiumsulfaat, waarna de ether in vacuo werd afgedestilleerd. Het residu (1.19 g bruine olie) werd gechromatografeerd over 33 g aluminiumoxide (activiteit II-III; zuil 27×1.4 cm). Elutie met petroleumether (kp 60–80°)-benzeenmengsels gaf 1.099 g lichtgele olie, die na toevoeging van 5 ml ethanol en 2 ml methanol werd afgekoeld tot –55°, waarbij kristallijne stof ontstond. Deze werd bij dezelfde temperatuur gewassen met 1 ml ethanol, omgekristalliseerd uit 2 ml methanol (de oplossing werd afgekoeld tot –40°) en gedroogd bij 0°/0.1 mm. Verkregen werd 295 mg (24 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-diethoxybenzeen als witte stof met een smeltpunt van ongeveer 15°. TLC [aluminiumoxide; loopvloeistof ether-petroleumether (kp 40–60°) 3:1] gaf één vlek. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen. Uit de moederlogen werd na verwijdering van de oplosmiddelen een olie geïsoleerd die volgens TLC uit vrijwel zuiver N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-diethoxybenzeen bestaat.

UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 216 m μ (log ϵ 4.29), 264 m μ (log ϵ 3.95) en 305 m μ (log ϵ 3.74). PMR spectrum (15-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.49 (arom. protonen), quadruplet τ 5.99 (OCH₂CH₃), quadruplet τ 6.90 (NCH₂CH₃), triplet τ 8.63 (OCH₂CH₃), triplet τ 8.99 (NCH₂CH₃); J 7 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 69.5, 69.5;	H 10.4, 10.6;	N 9.1, 9.2
C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₂ (308.47)	ber. C 70.09;	H 10.46;	N 9.08

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis(10-broomdecyloxy)benzeen (88a)

Bij 0.29 g (12 m.mol) natriumhydride werd achtereenvolgens gevoegd 1.010 g (40.0 m.mol) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) en 15 ml DMSO. Het bruine mengsel werd 15 minuten geroerd bij 26°, waarna bij 15° in éénmaal een oplossing werd toegevoegd van 12.0 g (40 m.mol) 1,10-dibroomdecaan in 22 ml DMSO. Na 1 uur roeren bij 21–24° werd aan het tot 15° afgekoelde mengsel 150 ml water toegevoegd (de temperatuur steeg tot 34°) en uitgeschud met 70 ml petroleumether (kp 60–80°); het lichtrode extract werd driemaal gewassen met 25 ml water. Bij toevoeging van 10 ml 6N zoutzuur aan de petroleumether-oplossing scheidde zich een stroperige vloeistof af. De petroleumetherlaag werd tweemaal uitgeschud met 10 ml 2N zoutzuur en tweemaal met 25 ml water. Deze extracten werden bij de stroperige vloeistof gevoegd, die hierbij langzaam vast werd. De kristallen werden afgezogen, achtereenvolgens gewassen met 25 ml 2N zoutzuur, 25 ml water, 50 ml petroleumether en gedroogd. Verkregen werd 2.33 g lichtroze stof met smp 84–87.5° (de organische oplossingen bevatten de overmaat 1,10-dibroomdecaan). Het zoutzure zout werd opgelost in 20 ml 96-proc. ethanol en de oplossing behandeld met 12 ml 0.5N kaliumhydroxideoplossing (onder stikstof). Bij –10° werd hieraan onder roeren langzaam 30 ml water toegevoegd, waarbij een vaste stof neersloeg; deze werd afgezogen, gewassen met 25 ml water, met 10 ml methanol-watmengsel (1:1) en gedroogd. Verkregen werd 2.00 g witte

stof met een smelttraject van 34–38°. Het IR spectrum vertoonde geen O–H absorptie; behalve het smeltpunt gaf ook TLC [silicagel; loopvloeistof petroleum-ether (kp 60–80°)-ether 1:1] aan dat de stof nog onzuiver was. Kristallisatie uit methanol veranderde het smelttraject vrijwel niet. Het product kon worden gezuiverd door chromatografie over 62 g aluminiumoxide (zuil 49 × 1.2 cm). Elutie met petroleumether-ethermengsels gaf 1.76 g (64 %) *88a* als witte stof met smp 39.5–41.0°. Kristallisatie uit een 1:1 mengsel van ether en methanol gaf een product met smp 40.7–41.5°; TLC (zie boven) gaf nu slechts één vlek. Dit product werd gebruikt voor de analyse en opname van de spectra. De stof, die in vaste toestand aan de lucht zeer lang houdbaar is, lost bij kamertemperatuur in de meest gebruikte organische oplosmiddelen, behalve methanol, goed op.

UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 214 mμ (log ε 4.38), 263 mμ (log ε 3.98) en 305 mμ (log ε 3.80). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.49 (aromaatprotonen), triplet τ 6.08 (OCH₂CH₃), triplet τ 6.61 (BrCH₂CH₃, J 6.5 cps) gedeeltelijk samenvallend met een quadruplet τ 6.89 (NCH₂CH₃), triplet τ 8.98 (NCH₂CH₃, J 7 cps), breed signaal τ 8.0–8.8 (resterende protonen) met daarop een scherpe piek bij τ 8.67.

<i>Analyse:</i>	gev. C 59.3, 59.4;	H 9.0, 9.2;	Br 22.8, 22.9;
C ₃₄ H ₆₂ Br ₂ N ₂ O ₂ (690.72)	ber. C 59.12;	H 9.05;	Br 23.14;
	gev. N 3.9, 4.0		
	ber. N 4.06		

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis(8-ethoxycarbonyl-octyloxy)benzeen (*88b*)

a. 8-Broom-1-octaancarbonszure ethylester

Door middel van een Hunsdiecker¹⁷² reactie werd het zilverzout van mono-ethylsebaaat (bereid volgens een methode van LÜTTRINGHAUS en SCHADE¹⁷³ omgezet in 8-broom-1-octaancarbonszure ethylester. De bereiding van het zilverzout kon echter worden vermeden door de werkwijze van CRISTOL en FIRTH¹⁷⁴ te volgen, waarbij tevens een hogere opbrengst werd bereikt dan bij de normale reactie volgens Hunsdiecker. De bereiding werd als volgt uitgevoerd.

Bij uitsluiting van licht werd 16.0 g (0.100 mol) broom, opgelost in 20 ml tetrachloorkoolstof, onder roeren in 45 minuten gedruppeld bij een suspensie van 16.5 g (0.076 mol) kwik(II)oxide in een oplossing van 23.0 g (0.100 mol) mono-ethylsebaaat in 120 ml tetrachloorkoolstof. Tijdens het toevoegen, en nog 30 minuten daarna, werd gekookt onder terugvloeiing, waarbij het condensaat door een huls met natriumsulfaat in het reactievat terugliep, zodat het gevormde water steeds werd gebonden. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd de vaste stof afgezogen en gewassen met 100 ml tetrachloorkoolstof. Het filtraat werd in vacuo ingedampt en de resterende gele olie behandeld met 150 ml petroleumether (kp 40–60°), waarbij slechts een deel van de olie oploste. Na een nacht was het onopgeloste deel vast geworden; dit werd afgezogen en gewassen met 75 ml petroleumether. Het filtraat werd behandeld met waterstofsulfide en het hierbij ontstane neerslag, na toevoeging van „Hyflo-Super-Cel”, afgefiltreerd. Destillatie van het filtraat door een Vigreux-opzet (10 cm) gaf 18.1 g (68 %) 8-broom-1-octaancarbonszure ethylester als kleurloze olie met kooktraject 90–96°/0.3 mm. Volgens een gaschromatogram (immobiele fase: siliconrubber op chromosorb, kolomtemperatuur 175°, katharometer) bevatte de stof nog ongeveer 1 % verontreiniging. Fractionering door een Vigreux-opzet (10 theoretische schotels, refluxverhouding 1:20) gaf de zuivere stof met kp 83–84°/0.25 mm en n_D²⁰ 1.4610 (lit.: kp 116–120°/0.5 mm¹⁸⁸, n_D²⁰ 1.4610¹⁸⁹).

Later bleek dat voor de O-alkyleringen even goed bovengenoemd, iets onzuiver 8-broom-1-octaancarbonszure ethylester kan worden gebruikt.

b. N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis(8-ethoxycarbonyloctyloxy)benzeen (88b)

Bij een mengsel van 2.16 g (90 m.mol) natriumhydride en 9.06 g (35.9 m.mol) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) werd 100 ml DMSO gevoegd. De temperatuur steeg hierbij tot 35°, terwijl gasontwikkeling optrad. Na 1.5 uur roeren bij 16–18° werd de lichtbruine suspensie afgekoeld tot 12°, waarna een oplossing van 39.4 g (149 m.mol) 8-broom-1-octaancarbonzure ethylester in 80 ml DMSO in één keer werd toegevoegd. Het mengsel werd een uur geroerd bij 18–20°, afgekoeld in ijs, waarna 150 ml water langzaam werd toegevoegd. De rode emulsie werd uitgeschud met 75 ml ether, de waterlaag geneutraliseerd met ijsazijn en daarna tweemaal uitgeschud met 50 ml ether. De etherische oplossingen werden samen achtereenvolgens gewassen met 25 ml 5-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing, tweemaal met 50 ml water, met 50 ml verzadigde natriumchloride-oplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. Na filtratie werd onder roeren en koelen in ijs langzaam een oplossing van 5.1 g (0.14 mol) waterstofchloride in 50 ml ether toegevoegd (onder stikstof). Het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen, gewassen met 150 ml ether en gedroogd (de etherische oplossing bevat de overmaat 8-broom-1-octaancarbonzure ethylester). Verkregen werd 20.9 g vrijwel witte stof met smelttraject 96–102°. Een suspensie van dit zout in 20 ml methanol en 50 ml water werd geneutraliseerd met 5-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing. Het gevormde amine werd opgenomen in ether (100 ml); de waterlaag nog tweemaal geschud met 50 ml ether en de etherische oplossingen samen gewassen met water en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd afgedestilleerd en het residu achtereenvolgens tweemaal omgekristalliseerd uit 80 ml petroleumether (kp 40–60°), tweemaal uit 100 ml methanol en gewassen met 50 ml methanol (de oplossingen werden afgekoeld tot –40°). De witte stof werd 3 uur gedroogd bij 20°/0.3 mm. Verkregen werd 15.0 g (67 %) 88b met smp 30.7–31.8°. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen.

IR spectrum (Infracord, 0.1 mm cel; oplossing in tetrachloorkoolstof): carbonylabsorptie bij 1735 cm⁻¹. UV spectrum (Beckman; cyclohexaan): maxima bij 264 mμ (log ε 3.96) en 305 mμ (log ε 3.77). PMR spectrum (25-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.47 (arom. protonen), quadruplet τ 5.87 (CO₂CH₂CH₃), gedeeltelijk samenvallend met een triplet τ 6.07 (OCH₂CH₂), quadruplet τ 6.89 (NCH₂CH₃), multiplet τ 7.70 (CH₂CO₂), breed signaal vanaf τ ∞ 8.1 eindigend in een scherpe piek bij τ 8.63 die gedeeltelijk samenvalt met een triplet τ 8.75 (CO₂CH₂CH₃, J 7 cps) en een triplet τ 8.98 (NCH₂CH₃, J 7 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 69.7, 70.0;	H 10.5, 10.6;	N 4.5, 4.5
C ₃₆ H ₆₄ N ₂ O ₈ (620.92)	ber. C 69.63;	H 10.39;	N 4.51

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis-(8-ethoxycarbonyloctyloxy)benzeen-bis-waterstofchloride werd in analysezuivere toestand geïsoleerd door 829 mg ruw bis-waterstofchloride (zie boven) om te kristalliseren uit 15 ml 1:2 mengsel van butanon en ether en daarna tweemaal uit 25 ml aceton-ethermengsel (1:2), waaraan 0.1 ml 2N zoutzuur was toegevoegd. De oplossingen werden hierbij afgekoeld tot –25°. Verkregen werd 763 mg witte stof met smelttraject 99.5–102.5°.

IR spectrum (Infracord; Nujol) o.a. een absorptie bij 3375 cm⁻¹ en 1750 cm⁻¹ (carbonylband).

<i>Analyse:</i>	gev. Cl 10.0, 10.1;	N 4.1, 4.3
C ₃₆ H ₆₆ Cl ₂ N ₂ O ₈ (693.85)	ber. Cl 10.22;	N 4.04

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis-(10-cyaandecyloxy)benzeen (88d)

a. 10-Broomdecylcyanide

De bereiding van deze verbinding uit kaliumcyanide en 1,10-dibroomdecaan, volgens een voorschrift van SALMON-LEGAGNEUR c.s.¹⁷⁵, gelukte niet. Wel werd 10-broomdecylcyanide verkregen door dehydratatie van 10-broomdecaan-1-carboxyamide met thionylchloride volgens GOLDBERG en KELLY¹⁷⁶.

9-Deceen-1-carbonzuur werd daartoe eerst omgezet in 10-broom-1-decaancarbonzuur (opbrengst 66 %, smp 48.5–49.5°; lit.¹⁷⁷: smp 49.25°) en dit zuur via het zuurchloride en het amide in 10-broomdecylcyanide. De laatste verbinding werd verkregen als lichtgele olie (kp 140°/0.6 mm, n_D^{20} 1.4726) in een opbrengst van 83 %, berekend op 10-broom-1-decaancarbonzuur (lit¹⁷⁶: opbrengst 91 %, kp 158–164°/4 mm, n_D^{18} 1.4738¹⁷⁸). Door gaschromatografie (immobiele fase: siliconrubber op chromosorb; lengte van de kolom 6 ft.; temperatuur 180°; katharometer) werd aangetoond dat nog een kleine hoeveelheid verontreiniging aanwezig is (ongeveer 1 %). Destillatie door een Vigreux-opzet (lengte 45 cm) gaf het zuivere 10-broomdecylcyanide als een vrijwel kleurloze olie met kp 112°/0.1 mm en n_D^{20} 1.4728.

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis-(10-cyaandecyloxy)benzeen (88d)

Bij een mengsel van 1.32 g (55 m.mol) natriumhydride en 5.05 g (20 m.mol) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e) werd 130 ml DMSO gevoegd, waarbij gasontwikkeling optrad en de temperatuur steeg tot 32°. De licht geelbruine suspensie werd 1 uur geroerd bij 31–34°, afgekoeld tot 19°, waarna een oplossing van 14.8 g (60 m.mol) 10-broomdecylcyanide in 50 ml DMSO in één keer werd toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur geroerd bij 23–26° en afgekoeld in ijs; vervolgens werd 150 ml water langzaam toegedruppeld. Onder gasontwikkeling veranderde de kleur van lichtbruin in paarsrood. Bij het mengsel, bestaande uit twee lagen, werd 100 ml ether gevoegd; de waterlaag werd tweemaal uitgeschud met 50 ml ether en na neutralisatie met azijnzuur nogmaals uitgeschud met 50 ml ether. De etherische oplossingen werden samengevoegd; na een nacht staan bij –25° werd de neergeslagen vaste stof afgefiltreerd. Deze (0.63 g, smelttraject 95–130°) bestond waarschijnlijk grotendeels uit 86e en het daaruit ontstane chinon. Het filtraat werd, na wassen met water (125 ml) en verzadigde natriumchlorideoplossing (25 ml), gedroogd met magnesiumsulfaat en in vacuo ingedampt tot 0.20 liter. Onder roeren en koelen in ijs werd hierbij 45 ml 1.4 mol. waterstofchlorideoplossing in absolute ether gedruppeld (onder stikstof). Het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen en gewassen met 100 ml ether. Bij behandeling met 115 ml dichloormethaan loste een deel van de vaste stof niet op; de onopgeloste stof (1.09 g) bleek bis-waterstofchloride van 86e te zijn. De oplossing werd geschud met een kaliumwaterstofcarbonaatoplossing, daarna met water, gedroogd met magnesiumsulfaat waarna het oplosmiddel in vacuo werd verwijderd. TLC van het residu (7.33 g gedeeltelijk vaste stof) vertoonde enkele vlekken. Het ruwe product kon worden gezuiverd door chromatografie over 71 g aluminiumoxide (zuil 35 × 1.8 cm), waarbij werd geëluëerd met petroleumether (kp 60–80°)-ethermengsels. Kristallisatie uit 110 ml ether-petroleumether (kp 40–60°)-mengsel (1:10) – de oplossing werd afgekoeld tot –50° – gaf daarna 5.73 g (49 %) 88c als witte stof met smp 22.5–23.3°. TLC (silicagel; loopmiddel ether) vertoonde nu slechts één vlek. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meeste organische oplosmiddelen.

IR spectrum (tetrachloorkoolstof; 0.1 mm cel): o.a. een zwakke absorptie bij 2245 cm⁻¹ (C≡N rekvibratie). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 217 mμ (log ε 4.33), 264 mμ (log ε 3.98) en 305 mμ (log ε 3.80). PMR spectrum (5-proc.

oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.48 (arom. protonen), triplet τ 6.08 (OCH_2CH_3), quadruplet τ 6.91 (NCH_2CH_3), multiplet τ 7.68 (CH_2CN), triplet τ 8.99 (NCH_2CH_3 , J 7 cps), breed signaal τ 8.0–8.8 (resterende protonen) met een scherpe piek bij τ 8.67.

Analyse:	gev. C 74.0, 74.3;	H 10.7, 10.8;	N 9.3, 9.4
$\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_2$ (582.92)	ber. C 74.17;	H 10.72;	N 9.61

Mislukte O-alkyleringen van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzeen (86e)

Wij geven hier weer bij welke reacties het O-alkyleringsproduct van *86e* niet werd verkregen, maar waar bij het opwerken van het reactiemengsel de uitgangsstof *86e* (meestal vermengd met het door oxidatie ontstane overeenkomstige chinon) kon worden geïsoleerd.

1. Met methyljodide en kaliumhydroxide in methanol gedurende 24 uur bij kamertemperatuur.

2. Met dimethylsulfaat en 4*N* kaliumhydroxideoplossing gedurende 24 uur bij kamertemperatuur.

3. Met butylbromide in DMF (kaliumcarbonaat als HBr-bindend middel) gedurende 9 uur bij 95–100°.

4. Met een suspensie van een overmaat natriumhydride in benzeen (in 8 uur werd bij 80° 95 % van de, voor de vorming van het bis-anion berekende hoeveelheid waterstof, ontwikkeld). Met methyljodide (3 dagen roeren bij kamertemperatuur) trad echter geen reactie op.

5. Met een overmaat 1,18-dibroomoctadecaan en een ondermaat natriumhydride in DMSO (vgl. 20, pag. 78):

Een suspensie van 5.0 m.mol natriumhydride in 75 ml DMSO werd bij kamertemperatuur onder roeren in 50 minuten gedruppeld bij een mengsel van 8.0 m.mol *86e*, 24 m.mol 1,18-dibroomoctadecaan (smp 62.2–63.2°; lit.¹⁷⁹: smp 60–61°), 40 ml DMSO en 20 ml benzeen. Uit het reactiemengsel kon door omkristallisatie en chromatografie geen zuiver *90* worden verkregen. Hetzelfde negatieve resultaat werd bereikt bij de overeenkomstige reactie met 1,10-dibroomdecaan.

6. Met een equimoleculaire hoeveelheid 1,10-dibroomdecaan resp. 1,10-dijooddecaan en een overmaat natriumhydride (vgl. 21, pag. 79).

Een oplossing van 4.00 m.mol *86e* en 4.00 m.mol 1,10-dibroomdecaan in 65 ml benzeen werd onder roeren in 3.5 uur gedruppeld bij een suspensie van 20 m.mol natriumhydride in 150 ml DMSO (temperatuur 50–53°). Bij het opwerken van het reactiemengsel werd *86e* vrijwel kwantitatief teruggewonnen naast een kleine hoeveelheid donkerbruine olie, die geen broom bevatte en niet verder werd onderzocht. Bij de overeenkomstige reactie met 1,10-dijooddecaan, bereid volgens TAYLOR¹⁸⁰, werd een oplossing van 4.00 m.mol *86e* en 4.00 m.mol 1,10-dijooddecaan in 90 ml DMSO onder roeren in 2 uur gedruppeld bij een suspensie van 20 m.mol natriumhydride in 150 ml DMSO (temperatuur 39–41°). Bij het opwerken werd de uitgangsstof *86e*, vermengd met het overeenkomstige chinon, teruggewonnen.

O-ALKYLERINGEN VAN N,N':N,N'-BIS(DECAMETHYLEEN)-1,4-DIAMINO-2,5-DIHYDROXYBENZEEN (57e)

N,N':N,N'-Bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-bis(8-ethoxycarbonyloctyloxy)benzeen (89b)

Bij een mengsel van 217 mg (9.0 m.mol) natriumhydride en 1.363 g (3.27 m.mol) *57e* werd 17 ml DMSO gevoegd, waarbij gasontwikkeling optrad en de temperatuur steeg tot 25°. De suspensie werd 1.5 uur geroerd bij 24–26°, afgekoeld tot 15°, waarna in éénmaal een oplossing van 7.96 g (30.0 m.mol) 8-broom-1-octaan-

carbonzure ethylester (zie pag. 95) in 15 ml DMSO werd toegevoegd. Het mengsel, bestaande uit lichtgele vloeistof en roodbruine vaste stof, werd 1 uur geroerd bij 18–20°. Om eventueel nog aanwezig *57e* op te lossen werd 20 ml absolute ether toegevoegd en daarna nog een uur bij dezelfde temperatuur geroerd. Bij het tot 0° afgekoelde reactiemengsel werd onder roeren langzaam 250 ml water gevoegd (gasontwikkeling). Na neutralisatie met ijsazijn werd 35 ml ether toegevoegd en de waterlaag tweemaal uitgeschud met 25 ml ether. De etherische oplossingen werden samen gewassen met 25 ml 5-proc. natriumwaterstofcarbonaatoplossing, daarna tweemaal met 25 ml water en gedroogd met magnesiumsulfaat. Na filtratie werd in de etherische oplossing waterstofchloride geleid (onder stikstof), waarbij eerst vaste stof neersloeg, die bij inleiden van meer waterstofchloride overging in een paarsrode stroperige vloeistof. Deze werd na afschenken van de etherische oplossing gewassen met 50 ml ether. De oplossingen in ether bevatten de overmaat 8-broom-1-octaancarbonzure ethylester. Bij de stroperige vloeistof werd kaliumwaterstofcarbonaatoplossing en ether gevoegd. De etherische oplossing werd gewassen met water, met verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd in vacuo verwijderd, het residu omgekristalliseerd uit 70 ml methanol en daarna uit 40 ml methanol, waarbij de oplossingen tot –50° werden afgekoeld. Verkregen werd 2.26 g (88 %) *89b* als vrijwel witte stof met smp 36.5–37.7°. Met behulp van TLC (silicagel; loopvloeistof ether) werd aangetoond dat nog een zeer kleine hoeveelheid onzuiverheid aanwezig was. De stof kon niet gezuiverd worden door chromatografie over aluminiumoxide; hierbij werd nl. het grootste deel omgezet in een ander product (aangetoond met TLC), dat niet verder werd onderzocht.

Verbinding *89b* is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen, behalve methanol.

IR spectrum (0.05 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): carbonylabsorptie bij 1730 cm⁻¹. UV spectrum (Beckman; cyclohexaan): maxima bij 271 mμ (log ε 3.81) en 314 mμ (log ε 3.77) en een schouder bij ongeveer 235 mμ. PMR spectrum (25-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.42 (arom. protonen), quadruplet τ 5.87 (CO₂CH₂CH₃), gedeeltelijk samenvallend met een triplet τ 6.05 (OCH₂CH₃) multiplet τ 6.88 (NCH₂), multiplet τ 7.71 (CH₂CO₂), breed signaal τ ∞ 8.0–9.3 met een scherpe piek bij τ 8.63, een triplet bij τ 8.75 (CO₂CH₂CH₃) en maxima bij τ 9.00 en 9.21.

<i>Analyse:</i>	gev. C 73.3, 73.7;	H 10.7, 10.9;	N 3.5, 3.6
C ₄₆ H ₈₄ N ₂ O ₆ (785.22)	ber. C 73.42;	H 10.78;	N 3.56

N,N':N,N'-Bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-bis(10-ethoxycarbonyl-decyloxy)benzeen (89c)

Uit 10-broom-1-decaancarbonzuur (zie pag. 97) werd 10-broom-1-decaancarbonzure ethylester bereid; opbrengst 82 %, kp 119.5–121.5°/0.5 mm, n_D²⁰ 1.4622 (lit. ¹⁸¹: kp 137–140°/0.1–0.2 mm, n_D²⁰ 1.4611). Met behulp van gaschromatografie (immobiele fase: siliconrubber op chromosorb; kolomtemperatuur 180°; vlamionisatiedetector) werd aangetoond dat de stof slechts een te verwaarlozen hoeveelheid (ongeveer 0.1 %) verontreiniging bevatte.

Bij een mengsel van 91 mg (3.8 m.mol) natriumhydride en 508 mg (1.22 m.mol) *57e* werd 5.0 ml DMSO gevoegd, waarbij gasontwikkeling optrad. De lichtbruine suspensie werd 1 uur geroerd bij 25–29°, afgekoeld tot 18°, waarna een oplossing van 2.35 g (8.0 m.mol) 10-broom-1-decaancarbonzure ethylester in 13 ml DMSO in één keer werd toegevoegd. Het mengsel werd 30 minuten geroerd bij 20–24°; nadat 20 ml absolute ether was toegevoegd werd nog 45 minuten bij dezelfde temperatuur geroerd. Onder koelen in ijs werd 50 ml water toegedruppeld (gas-

ontwikkeling). Het mengsel werd geneutraliseerd met azijnzuur en de waterlaag driemaal uitgeschud met 20 ml ether. De etherische oplossingen werden samengevoegd, gewassen met 5-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing, water, verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. Bij het filtraat, met ether aangevuld tot 100 ml, werd onder roeren en koelen in ijs 12 ml 0.5 mol. oplossing van waterstofchloride in ether gedruppeld (onder stikstof). Het hierbij ontstane neerslag werd afgezogen, gewassen met 40 ml ether en gedroogd (het filtraat bevatte de overmaat 10-broom-1-decaancarbonzure ethylester). De vaste stof werd opgelost in 10 ml methanol, behandeld met kaliumwaterstofcarbonaatoplossing en driemaal uitgeschud met 20 ml ether. De etherische oplossingen werden samen gewassen met 30 ml water, 25 ml verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd in vacuo afgedestilleerd en het residu omgekristalliseerd uit een mengsel van 10 ml methanol en 3.5 ml ether, uit 5 ml petroleumether (de oplossingen werden afgekoeld tot -60°) en daarna uit 10 ml absolute ethanol (deze oplossing werd afgekoeld tot -40°). Verkregen werd 778 mg (76 %) 89c als witte stof met smp $22.5-22.8^{\circ}$. Door middel van TLC (silicagel; loopvloeistof ether) werd aangetoond dat het product vrijwel zuiver was. De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen behalve methanol.

IR spectrum (0.05 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): o.a. een sterke absorptie bij 1730 cm^{-1} (C=O rekvibratie). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij $215\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.22$), $271\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.80$) en $313\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.75$) en een schouder bij ongeveer $235\text{ m}\mu$.

<i>Analyse:</i>	gev. C 74.4, 74.5;	H 11.1, 10.9;	N 3.3, 3.4
$\text{C}_{52}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_6$ (841.32)	ber. C 74.23;	H 11.02;	N 3.33

N,N':N,N'-Bis-(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-bis(10-cyaandecyloxy)benzeen (89d)

Bij een mengsel van 1.10 g (46 m.mol) natriumhydride en 4.38 g (10.5 m.mol) 57e werd 65 ml DMSO gevoegd, waarbij het reactievat verbonden was met een gasburet. Het mengsel werd 1.5 uur geroerd bij $25-28^{\circ}$ en vervolgens nog 15 minuten bij $37-38^{\circ}$. De totale hoeveelheid ontwikkeld gas bedroeg $0.701 [20^{\circ}, 76\text{ cm}; 2 \times 10.5\text{ m.mol H}_2 (20^{\circ}, 76\text{ cm})]$ is 0.51 l . Na afkoelen tot 18° werd een oplossing van 16.0 g (65 m.mol) 10-broomdecylcyanide (zie pag. 97) in 50 ml DMSO in één keer toegevoegd. De suspensie werd 50 minuten geroerd bij $24-25^{\circ}$ en na toevoeging van 80 ml absolute ether nog 50 minuten bij dezelfde temperatuur. Onder roeren en koelen met ijs werd 100 ml water langzaam toegevoegd. Het basische mengsel werd geneutraliseerd en de waterlaag driemaal uitgeschud met 50 ml ether. De etherische oplossingen werden samen tweemaal gewassen met 100 ml water, gewassen met 30 ml verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat, waarna de ether in vacuo werd verwijderd. Het residu werd opgelost in 100 ml petroleumether (kp $60-80^{\circ}$); onder roeren en koelen in ijs werd hierbij 60 ml 1 mol. oplossing van waterstofchloride in absolute ether gevoegd. In het begin scheidde zich een bruine olie af, die later overging in een lichtpaarse vaste stof. Na 3 uur staan bij kamertemperatuur werd de bovenstaande vloeistof afgeschonken; het zout werd gewassen met 80 ml petroleumether en daarna met 80 ml ether (de filtraten bevatten de overmaat 10-broomdecylcyanide). Dit lichtgrijze product loste vrijwel geheel op in 80 ml dichloormethaan; de oplossing werd na filtratie geschud met 2.2 g (22 m.mol) kaliumwaterstofcarbonaat, opgelost in een mengsel van 35 ml water en 10 ml methanol. De oplossing (in dichloormethaan) werd gewassen met 50 ml 2-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing en gedroogd met kaliumcarbonaat. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu (bruine olie) bij kamertemperatuur uitgetrokken met 190 ml petroleumether (kp $40-60^{\circ}$);

hierbij loste 0.82 g olie niet op. De oplossing werd na toevoegen van 10 ml ether afgekoeld tot -62° , waarbij kristallijne stof neersloeg; deze werd bij dezelfde temperatuur gewassen met 15 ml petroleumether-ethermengsel (15:1) en 3 uur gedroogd bij $20^{\circ}/0.05$ mm. Verkregen werd 7.50 g (96 %) *89d* als vrijwel witte stof met smp $41.5-43.0^{\circ}$. Bij TLC (silicagel; loopvloeistof 1:4 mengsel petroleumether-ether) bleef een te verwaarlozen hoeveelheid stof op het aanbrengpunt achter. De bovengenoemde onopgeloste olie (0.82 g) bestond volgens TLC uit minstens 3 stoffen en bevatte zwavel. Het lijkt niet onmogelijk dat één hiervan een sulfoxide is, gevormd uit het – bij de relatief hoge temperatuur ontstane – methylsulfinyl-carbanion en 10-broomdecyl-cyanide. Uit een IR spectrum kon evenwel niet worden opgemaakt of inderdaad een sulfoxide aanwezig was.

Verbinding *89d* is bij kamertemperatuur in de meeste organische oplosmiddelen, behalve methanol, goed oplosbaar.

IR spectrum (0.2 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): zwakke $C\equiv N$ rekvibratie bij 2240 cm^{-1} . UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij $215\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.22), $2.71\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.79), $314\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.75) en een schouder bij ongeveer $235\text{ m}\mu$. PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.44 (arom. protonen), triplet τ 6.06 (OCH_2CH_2), multiplet τ \approx 6.85 (NCH_2CH_2), multiplet τ 7.68 (CH_2CN), breed signaal τ \approx 8.0–9.3 (resterende protonen) met een scherpe piek bij τ 8.65 en maxima bij τ \approx 9.02 en 9.20.

<i>Analyse:</i>	gev. C 77.0, 77.3;	H 11.1, 11.2;	N 7.3, 7.4
$C_{48}H_{82}N_4O_2$ (747.22)	ber. C 77.15;	H 11.06;	N 7.50

N,N,N',N'-TETRAETHYL-1,4-DIAMINO-2,5-DIBROOMBENZEEN (*86b*)

Bij een mengsel van 3.84 g (160 m.mol) natriumhydride en 2.66 g (10.0 m.mol) 1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen werd 50 ml DMSO gevoegd, waarbij de temperatuur steeg tot 28° . Onder roeren werd een oplossing van 5.45 g (50 m.mol) ethylbromide in 40 ml DMSO in 15 minuten toegedruppeld, waarbij de temperatuur door koelen op $28-31^{\circ}$ werd gehouden. De suspensie werd 2.5 uur bij dezelfde temperatuur geroerd; na een nacht staan bij kamertemperatuur werd onder roeren en koelen in ijs 0.20 l water toegedruppeld. De vaste stof werd afgezogen, gewassen met 0.25 l water, gedroogd, omgekristalliseerd uit 40 ml petroleumether (kp $40-60^{\circ}$)-methanol-mengsel (3:5), gewassen met 30 ml methanol en omgekristalliseerd uit 45 ml methanol (de organische oplossingen werden afgekoeld tot 0°). Verkregen werd 1.85 g (49 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (*86b*) als lichtgele blaadjes met smp $87-88.2^{\circ}$. Voor analyses en spectra werd dit product nogmaals omgekristalliseerd uit methanol (25 ml), waarbij 1.65 g lichtgele stof (smp $87.5-88.7^{\circ}$) werd geïsoleerd. TLC (silicagel; loopvloeistof petroleumether (kp $60-80^{\circ}$)-benzeen 1:4) gaf één vlek; de stof, verkregen door reductie van N,N'-diacetyl-N,N'-diethyl-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (pag. 68) heeft dezelfde R_f waarde. Een mengsmeltpunt vertoonde geen depressie.

De verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen behalve methanol en ethanol.

IR spectrum (0.1 mol. oplossing in dichloormethaan): geen absorptie t.g.v. N–H rekvibratie. UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij $226\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.45) en $275\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.06). PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 2.76 (arom. protonen), quadrupelet τ 6.95 (NCH_2CH_3), triplet τ 8.98 (NCH_2CH_3 , J 7 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 44.7, 44.8;	H 6.0, 6.0;	Br 42.0, 42.0;
$C_{14}H_{22}Br_2N_2$ (378.18)	ber. C 44.46;	H 5.87;	Br 42.26;
	gev. N 7.4, 7.6		
	ber. N 7.41		

4.6.3. CYCLISATIEREACTIES EN SYNTHESE VAN N,N':N,N'-BIS(DECAMETHYLEEN)-2,5-DIAMINOHYDROCHINON HENEICOSAMETHYLEEN-ETHER (98) EN MODELSTOFFEN

Acyloïnecondensatie van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis(8-ethoxycarbonyloctyloxy)benzeen (88b)

In een cyclisatie-apparaat (zie fig. 3.7., pag. 46) werd 0.70 l gezuiverd xyleen gebracht. Om resten vocht te verwijderen werd 0.12 l xyleen afgedestilleerd, waarna 1.15 g (50 mg.at) natrium werd toegevoegd. Onder krachtig roeren (1000 omwentelingen per minuut) en koken werd een oplossing van 5.57 g (8.97 m.mol) 88b in 200 ml xyleen m.b.v. een Braun-doseerapparaat in 4 uur toegevoegd, waarbij deze oplossing druppelde in de Vigreux-opzet waarin het gecondenseerde xyleen terugvloeide. De reactie werd uitgevoerd onder gezuiverde stikstof. Na afloop werd nog een half uur gekookt, afgekoeld tot omstreeks 50°, waarna 10 ml methanol en vervolgens 10 ml ijsazijn werd toegevoegd. Bij de lichtgele oplossing werd 0.30 l water gevoegd; de waterlaag werd uitgeschud met 50 ml xyleen en tweemaal met 50 ml ether. De organische oplossingen werden samen driemaal gewassen met 125 ml water, geschud met een KHCO₃-oplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. De oplosmiddelen werden in vacuo verwijderd en het residu verwarmd op 60–70°/0.3 mm tot het gewicht constant was. Verkregen werd 4.17 g lichtbruine stroperige vloeistof. Het IR spectrum (Infracord; vloeistoffilm) verschilde met dat van 88b; behalve een brede band bij 3450 cm⁻¹ (OH) en een zwakke band bij 1620 cm⁻¹ was een scherpe carbonylabsorptie aanwezig bij 1720 cm⁻¹, in tegenstelling met het spectrum van de uitgangsstof, dat deze absorpties niet vertoonde, maar een C=O absorptie bij 1740 cm⁻¹ aangaf (macrocyclische acyloïnen hebben een carbonylabsorptie bij 1706–1727 cm⁻¹^{182, 183}). Volgens TLC (silicagel; diverse loopmiddelen) bestaat de stof waarschijnlijk uit twee componenten, die niet dezelfde R_F waarde hebben als 88b; het product werd niet nader onderzocht.

Acyloïnecondensatie van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-bis(8-ethoxycarbonyloctyloxy)benzeen (89b)

Een oplossing van 4.32 g (5.50 m.mol) 89b in 200 ml xyleen werd onder krachtig roeren (750 omw./min) in 7 uur gedruppeld (Braun-doseerapparaat) bij een heftig kokende suspensie van 2.02 g (88 mg. at) natrium in 0.70 l xyleen (onder stikstof). Het reactiemengsel werd na afloop nog een half uur gekookt en op dezelfde wijze opgewerkt als in het vorige experiment. Verkregen werd 3.98 g gele olie. Het IR spectrum (Infracord; vloeistoffilm) was vrijwel identiek met dat van 89b (geen O–H absorptie; C=O absorptie bij ongeveer 1740 cm⁻¹). TLC (silicagel; loopvloeistof ether) toonde aan dat de stof naast de uitgangsstof 89b een kleine hoeveelheid andere stof bevatte (R_F = 0). De olie werd bij kamertemperatuur uitgetrokken met 80 ml methanol, waarbij 0.55 g bruine olie niet oploste. De methanolische oplossing werd afgekoeld tot –45°; de ontstane kristallen werden bij dezelfde temperatuur gewassen met 30 ml methanol. Verkregen werd 2.52 g vrijwel witte stof met smp 31.0–33.3°; een mengsmelpunt met zuiver 89b vertoonde geen depressie. De methanolische moederloog werd in vacuo drooggedampt, waarbij 0.88 g lichtgeelbruine olie achterbleef. Het IR spectrum hiervan geleek sterk op dat van zuiver 89b maar vertoonde een zeer zwakke absorptie bij ongeveer 3400 cm⁻¹. Het IR spectrum van de in methanol onopgeloste massa (0.55 g) vertoonde o.a. een zwakke absorptie bij ongeveer 3400 cm⁻¹, een carbonylabsorptie bij 1740 cm⁻¹ met een schouder bij 1720 cm⁻¹ en een zwakke band bij 1610 cm⁻¹.

Uit bovenstaande gegevens volgt, dat slechts een zeer klein gedeelte van 89b heeft gereageerd.

a. *Nitrilcyclisatie van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-bis(10-cyaandecyloxy)-benzeen (88d)*

Een oplossing van 12.8 g (0.100 mol) naftaleen en 25.7 g (0.240 mol) zuiver N-methylaniline in 350 ml absolute ether werd met 4.60 g (0.200 g.at) natrium 3 uur gekookt onder terugvloeiing (stikstofatmosfeer), waarbij een deel van het natrium oploste. Onder krachtig roeren (600 omw./min.) werd bij dit heftig kokende reactiemengsel in 5 uur m.b.v. een Braun-doseerapparaat een oplossing van 5.03 g (8.63 m.mol) 88d in 250 ml absolute ether gevoegd (onder stikstof). De oplossing van het dinitril druppelde hierbij in de Vigreux-opzet (zie fig. 3.7, pag. 46) waarin de gecondenseerde ether terugvloeiende. Na afloop werd nog 1 uur onder roeren gekookt; na afkoelen tot kamertemperatuur werd bij het lichtgeelgroene reactiemengsel, dat nog metallisch natrium bevatte, 225 ml water gevoegd. De waterlaag werd uitgeschud met 50 ml ether en de etherische oplossingen samen driemaal gewassen met telkens 100 ml water. De ether werd afgedestilleerd en het residu aan een stoomdestillatie onderworpen tot geen naftaleen en N-methylaniline meer overgingen. Het residu werd achtereenvolgens uitgeschud met 200 ml en 50 ml ether-dichloormethaanmengsel (6:1). De organische oplossingen werden samen gewassen met 50 ml verzadigde natriumchlorideoplossing, gedroogd met magnesiumsulfaat en de oplosmiddelen in vacuo verwijderd. Het residu (bruine olie) werd gechromatografeerd over 150 g silicagel (zuil 60 × 2.2 cm); elutie met petroleumether (kp 40–60°)-dichloormethaan- en dichloormethaan-ethermengsels gaf een aantal fracties (lichtbruine oliën; totale gewicht 4.62 g) die volgens TLC (silicagel; loopvloeistof ether) geen van alle zuiver zijn. Van de minst onzuivere fractie werden spectra opgenomen.

IR spectrum (Infracord; vloeistoffilm): o.a. scherpe absorptiepieken bij 3350 (schouder bij 3450), 3250 (NH₂), 2195 (C≡N), 1640 (NH₂) en 1605 cm⁻¹ (C=C). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 219 mμ (log ε 4.29), 254 mμ (log ε 4.22) en 307 mμ (log ε 3.63). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.46 (arom. protonen), slecht opgesplitst multiplet τ 5.5–6.2 (OCH₂; NH₂?), quadruplet τ 6.89 (NCH₂CH₃), breed signaal τ 7.5–9.2 (rest van de protonen) met daarop een scherpe piek bij τ 8.71 en een triplet bij τ 8.99 (NCH₂CH₃, J 7 cps). De spectra verschillen aanzienlijk van die van de uitgangsstof 88d.

Hydrolyse tot het keton 94

De bovengenoemde (minst onzuivere) fractie enamionitril (397 mg) werd gehydrolyseerd tot 94 door 7 uur te koken (onder stikstof) met 30 ml geconcentreerd zoutzuur; reeds na enkele minuten loste de olie op. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel gegoten (onder stikstof) in een oplossing van 36 g KHCO₃ in 150 ml water. Na uitschudden met ether (tweemaal 40 ml) werden de etherische oplossingen samen gewassen met 15 ml water, 25 ml verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd in vacuo verwijderd en het residu 1.5 uur op 60–70°/0.3 mm gehouden. Verkregen werd 385 mg lichtbruine olie; volgens TLC (silicagel; loopvloeistof ether) bevatte de stof slechts een geringe hoeveelheid onzuiverheid.

IR spectrum (Infracord; vloeistoffilm): o.a. sterke carbonylband bij 1720 cm⁻¹; behalve een zeer zwakke absorptie bij 3350 cm⁻¹ zijn de bij de vorige verbinding genoemde absorpties niet meer aanwezig. UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 216 mμ (log ε 4.24), 263 mμ (log ε 3.88) en 305 mμ (log ε 3.64). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): singulet τ 3.46 (arom. protonen), slecht opgesplitst triplet τ 5.98 (OCH₂CH₂), quadruplet τ 6.89 (NCH₂CH₃), slecht opge-

vochtig pikrinezuur, opgelost in 35 ml absolute ethanol, gevoegd, waarbij een gele olie neersloeg. Het mengsel werd enkele minuten gekookt, afgekoeld tot 0° en de ontstane kristallen afgezogen, gewassen met 15 ml absolute ethanol (0°) en omgekristalliseerd uit 12 ml absolute ethanol. Verkregen werd 252 mg (88 %) bis-pikraat van 95 als gele stof met smp 138.5–140.0°.

Analyse: $C_{47}H_{76}N_8O_{16}$ (1003.14) gev. C 56.3, 56.5; H 7.1, 7.1; N 11.2, 11.6
ber. C 56.28; H 7.03; N 11.17

N,N':*N,N'*-BIS(DECAMETHYLEEN)-2,5-DIAMINOHYDROCHINON HENEICOSAMETHYLEEN-ETHER (98)

Nitrilcyclisatie van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-bis(10-cyaandecyloxy)benzeen (89d)

Deze reactie werd ongeveer op dezelfde wijze uitgevoerd als de cyclisatie van de modelstof 88d.

Natriumdraad (7.0 g, 0.30 g.at) werd gewassen met petroleumether, even behandeld met absolute ethanol, daarna weer gewassen met petroleumether en gebracht in een oplossing van 19.2 g (0.150 mol) naftaleen en 38.6 g (0.360 mol) *N*-methylaniline (gedestilleerd van zinkstof, kp 195°) in 1.0 l absolute ether. Na 2.5 uur koken (onder stikstof) was het grootste deel van het natrium opgelost. Onder krachtig roeren (650 omw./min.) werd bij dit heftig kokende mengsel in 7.5 uur een oplossing van 8.56 g (11.46 m.mol) 89d in 300 ml absolute ether gevoegd (onder stikstof; Braun-doseerapparaat). Na afloop werd nog 1.5 uur onder roeren gekookt en afgekoeld tot kamertemperatuur. Bij de troebele oplossing, die nog metallisch natrium bevatte, werd 0.25 l water gedruppeld. De waterlaag werd tweemaal uitgeschud met 75 ml ether en de gecombineerde etherische oplossingen vijfmaal gewassen met 0.40 l water. De ether werd afgedestilleerd en de overblijvende olie onderworpen aan een stoomdestillatie. Bij het residu hiervan werd 0.15 l ether gevoegd; de waterlaag werd achtereenvolgens uitgeschud met 100 ml en 50 ml ether, de etherische oplossingen samen gewassen met 150 ml water, 40 ml verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. De ether werd afgedestilleerd en het residu (8.89 g bruine olie) uitgetrokken met 200 ml kokende petroleumether (kp 80–100°). De oplossing werd, na toevoeging van 5 ml absolute ethanol, in 2 dagen afgekoeld tot –60° en de ontstane kristallen bij dezelfde temperatuur gewassen met 10 ml absolute ethanol en 20 ml petroleumether (kp 60–80°). Deze stof (5.67 g) werd gechromatografeerd over 170 g silicagel (zuil 66 × 2.2 cm); elutie met petroleumether-benzeen en petroleumether-ethermengsels gaf 3.88 g witte stof met smelttraject 142–151°, naast andere minder zuivere fracties [gecontroleerd met TLC; silicagel, loopvloeistof petroleumether(kp 40–60)-ether 1:4]. Omkristallisatie van het witte product, achtereenvolgens uit een mengsel van 85 ml petroleumether (kp 60–80°) en 25 ml ether, uit 40 ml methanol en uit 20 ml methanol (de oplossingen werden afgekoeld tot resp. –45°, –15° en –20°), gaf na wassen met 10 ml ether bij –55° 1.355 g enaminonitril 96 als een witte stof met smelttraject 158.5–161.0° (onder stikstof; gedeeltelijke ontleding). Volgens TLC (zie boven) is deze stof zuiver; de verbinding is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen behalve petroleumether.

IR spectrum (0.2 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): in het gebied van de N–H rekvibraties vrij zwakke absorpties bij 3500, 3420, 3360, 3220 cm^{–1} en een schouder bij 3250 cm^{–1}; matig sterke absorptie bij 2190 cm^{–1} (C≡N rekvibratie); sterke absorptie bij 1628 cm^{–1} (NH₂ deformatietrilling) en een zwakkere bij 1598 cm^{–1} (C=C rekvibratie). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij 218 mμ (log ε 4.30), 238 mμ (log ε 4.34) en 315 mμ (log ε 3.74). PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): behalve een singulet bij τ 3.42 (arom. protonen)

bestond het spectrum uit de volgende, zeer brede banden: $\tau \approx 5.8-6.1$ (OCH_2 ; NH_2 ?), $\tau \approx 6.6-7.1$ (NCH_2), $\tau \approx 7.63$ („allylprotonen“?), $\tau \approx 8.0-9.3$ (resterende protonen) met een scherpe piek bij $\tau 8.65$ en lagere maxima bij $\tau 9.00$ en 9.18 . Integratieverhouding 2:5:8:3:64, berekend 2:6:8:4:62. Een spectrum van een 15-proc. oplossing in tetrachloorkoolstof vertoonde ongeveer hetzelfde beeld. De spectra vertonen aanzienlijke verschillen met die van de uitgangsstof *89d*; zie voor spectra van enamionitrillen eveneens ref. 146.

<i>Analyse:</i>	gev. C 77.1, 77.3;	H 11.2, 11.1;	N 7.4, 7.4
$\text{C}_{48}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{O}_2$ (747.22)	ber. C 77.15;	H 11.06;	N 7.50

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in ethylacetaat: 755, 757.

Voor de bereiding van het procateen *98* is het niet nodig het enamionitril in zuivere toestand te isoleren, waarbij aanzienlijke verliezen optreden. Bij chromatografie over silicagel ontleedt een deel van de stof. Alle onzuivere fracties en moederlogen werden samengevoegd en, na verwijdering van de oplosmiddelen, omgezet in het keton *97*.

Hydrolyse tot het keton 97

De hydrolyse van het enamionitril *96* werd eerst uitgevoerd door koken met geconcentreerd zoutzuur en met een mengsel van zoutzuur en butanol; hierbij kon slechts weinig zuiver *97* worden geïsoleerd. Betere resultaten werden verkregen met een mengsel van geconcentreerd zoutzuur en ijsazijn²¹:

705 mg (0.943 m.mol) zuiver enamionitril *96* werd met 8.0 ml ijsazijn en 15 ml zoutzuur gekookt onder terugvloeiing (stikstofatmosfeer). Na 3.5 uur werd nog 5.0 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd; in totaal werd 19 uur gekookt. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel, dat bestond uit een troebele oplossing en een bovendrijvend olielaagje, gegoten in een oplossing van 25 g kaliumwaterstofcarbonaat in 150 ml water. Na toevoegen van 100 ml ether en 25 ml dichloormethaan werd de waterlaag uitgeschud met 25 ml ether. De organische oplossingen werden samen achtereenvolgens gewassen met 20 ml 10-proc. kaliumwaterstofcarbonaatoplossing, tweemaal met 75 ml water, 25 ml verzadigde natriumchlorideoplossing en gedroogd met magnesiumsulfaat. De oplosmiddelen werden in vacuo verwijderd; het residu bestond uit 675 mg vrijwel witte stof (smelttraject $103-106^\circ$), die volgens TLC (silicagel; loopvloeistof petroleumether (kp $40-60^\circ$)-ether 1:2) vrijwel zuiver was. Chromatografie over 26 g aluminiumoxide (activiteit II-III; zuil 22×1.4 cm), waarbij werd geëluëerd met petroleumether (kp $60-80^\circ$)-benzeenmengsels, gaf 628 mg stof, welke na omkristallisatie uit een mengsel van 5 ml petroleumether (kp $60-80^\circ$) en 10 ml absolute ethanol (de oplossing werd tot -60° afgekoeld) smolt bij $109.5-110.5^\circ$. De opbrengst aan keton *97* bedroeg 474 mg (70 %); TLC (zie boven) gaf slechts één vlek. De stof is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen.

IR spectrum (0.15 mol. oplossing in tetrachloorkoolstof): o.a. een matig sterke absorptie bij 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ rekvibratie). UV spectrum (cyclohexaan): maxima bij $217\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.18$), $271\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.82$), $315\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.73$) en een schouder bij ongeveer $235\text{ m}\mu$. PMR spectrum (10-proc. oplossing in deuteriochloroform): behalve een singulet bij $\tau 3.41$ (arom. protonen), slecht opgesplitste signalen bij $\tau 5.94$ (OCH_2), 6.85 (NCH_2), $7.5-8.8$ (CH_2COCH_3), $\approx 8.1-9.3$ (resterende protonen) met een scherpe piek bij $\tau 8.70$ en een breder maximum bij $\tau 9.20$.

<i>Analyse:</i>	gev. C 78.0, 78.0;	H 11.1, 11.3;	N 3.8, 3.9
$\text{C}_{47}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_3$ (723.19)	ber. C 78.05;	H 11.43;	N 3.88

Alle moederlogen en onzuivere fracties enamionitril werden samengevoegd en na

verwijdering van de oplosmiddelen, op dezelfde wijze als boven is weergegeven, omgezet in het keton 97. De hierbij verkregen stof (6.22 g), die volgens TLC (zie boven) niet zuiver was, werd gechromatografeerd over 300 g silicagel (zuil 62×3.1 cm). Elutie met petroleumether (kp $60-80^\circ$)-ethermengsels gaf 4.87 g keton 97 met smelttraject $104-108^\circ$; volgens TLC (zie boven) is deze stof vrijwel zuiver. De totale opbrengst aan 97 bedroeg 5.34 g (65 %, berekend op het dinitril 89d). Bij de zuivering van 97 treden grote verliezen op; deze kunnen worden vermeden door het ruwe keton 97 om te zetten in het procateen 98.

N,N':N,N'-Bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98)

De Wolff-Kishner-reductie (modificatie Huang-Minlon) van het keton 97 werd als volgt uitgevoerd (onder stikstof). Een mengsel van 1.867 g (2.58 m.mol) 97 (smelttraject $104-108^\circ$), 2.0 g kaliumhydroxide, 35 ml diethyleenglycol en 15 ml 80-proc. hydrazinehydraatoplossing werd onder roeren gedurende 8 uur gekookt onder terugvloeiing. Vervolgens werd water en de overmaat hydrazine afgedestilleerd en het residu 6.5 uur onder roeren verhit op $210-225^\circ$. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 100 ml water toegevoegd en vijfmaal uitgeschud met 25 ml dichloormethaan. De organische oplossingen werden samen tweemaal gewassen met 25 ml water, gedroogd met natriumsulfaat en het oplosmiddel in vacuo verwijderd. Het residu werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 10 ml petroleumether (kp $60-80^\circ$) en 15 ml absolute ethanol, waarbij de oplossing werd afgekoeld tot -25° (onder stikstof). Verkregen werd 1.758 g (96 %, berekend op 97) *N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98)* als witte stof met smp $99.0-100.5^\circ$ (langzaam verwarmd; bij snel verhitten smolt de stof bij 88° , waarna langzaam rekristallisatie tot de hoger smeltende vorm optrad). Volgens TLC (silicagel; loopvloeistof petroleumether(kp $40-60^\circ$)-ether 1:2) was een zeer geringe hoeveelheid onzuiverheid aanwezig.

Voor de bepaling van analyses en opname van spectra werd dit product gezuiverd door chromatografie over 125 g aluminiumoxide (activiteit II-III; zuil 32×2.4 cm), waarbij werd geëluëerd met petroleumether (kp $60-80^\circ$)-benzeenmengsels en met ether. De zuiverste fracties werden samen (993 mg) omgekristalliseerd (onder stikstof) uit een mengsel van 7 ml petroleumether (kp $60-80^\circ$) en 10 ml absolute ethanol; de oplossing werd hierbij afgekoeld tot -25° en de ontstane vaste stof bij dezelfde temperatuur gewassen met 5 ml petroleumether-absolute ethanolmengsel (1:2) en 5 ml absolute ethanol. Verkregen werd 976 mg (A) als fraaie witte kristallen die volgens TLC (zie boven) geheel zuiver zijn. Bij de chromatografie werd ook nog 657 mg niet geheel zuiver product geïsoleerd. De stof is bij kamertemperatuur goed oplosbaar in de meest gebruikte organische oplosmiddelen behalve methanol.

Oplossingen van de zuivere stof (A) in chloroform, dichloormethaan, ether of cyclohexaan gaven met tetracyaanetheen een zwak gele kleur; met 1,3,5-trinitrobenzeen trad geen kleuring op.

Bij de bepaling van het smeltpunt (smeltpuntsmicroscoop) van de zuivere stof (A) werden de volgende verschijnselen waargenomen: bij 69° trad een verandering in kristalvorm op; de stof smolt daarna bij $88.5-90.0^\circ$, werd bij langzame temperatuurverhoging weer vast en had dan het smeltpunt $100.5-102.0^\circ$. Bij verwarmen in vacuo werden ook twee smeltpunten waargenomen. De stof (B) welke wij van Dr. Schill mochten ontvangen en waarvoor deze als smeltpunt $87-89^\circ$ (ongecorrigeerd) vermeldt, vertoonde bij verwarmen hetzelfde gedrag. Een mengsmeltpunt van A met B gaf geen depressie. Bij TLC op silicagel [loopvloeistof petroleumether (kp $40-60^\circ$)-ether 1:2] en op aluminiumoxide [loopvloeistof petroleumether (kp $40-60^\circ$)-ether 4:1] werden voor A en B dezelfde R_F waarden gevonden.

De IR spectra van A en B zijn identiek. UV spectra (cyclohexaan): A, maxima

bij 216 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.22), 271 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.84), 315 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.74) en een schouder bij ongeveer 233 $m\mu$; B, maxima bij 216 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.25), 272 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.89), 314 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.78) en een schouder bij ongeveer 235 $m\mu$. PMR spectrum (20-proc. oplossing in deuteriochloroform): behalve een singulet bij τ 3.45 (arom. protonen) brede signalen bij τ 5.97 (OCH_2), 6.6–7.0 (NCH_2) en ∞ 8.0–9.3 (resterende protonen) met een scherpe piek bij τ 8.77 en een breder maximum bij τ 9.18 (zie pag. 113).

<i>Analyse:</i>	gev. C 79.7, 80.0;	H 12.0, 12.0;	N 3.9, 4.1;
$C_{47}H_{84}N_2O_2(709.21)$	ber. C 79.59;	H 11.94;	N 3.95;
	gev. O 4.5, 4.5		
	ber. O 4.51		

Molecuulgewicht, bepaald met een Mechrolab osmometer, model 301A, in benzeen: 640, 650.

4.6.4. QUATERNAIRE AMMONIUMZOUTEN EN VERBREKING VAN N-C_{aryl} BINDINGEN

N,N-Diethyl-2,5-dimethoxyaniline-methiodide

Deze stof werd verkregen door N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline enkele uren te koken met methyljodide of met een oplossing van methyljodide in methanol of aceton. Met methanol als oplosmiddel werd de reactie als volgt uitgevoerd.

Een oplossing van 1.05 g (5.0 m.mol) N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline en 3.6 g (25 m.mol) methyljodide in 10 ml methanol werd 2 uur gekookt onder terugvloeiing. Na twee dagen staan bij kamertemperatuur werd de oplossing in vacuo ingedampt tot ongeveer 5 ml; nadat 25 ml ether was toegevoegd ontstond een neerslag, dat werd afgezogen, gewassen met 25 ml ether en tweemaal omgekristalliseerd uit een mengsel van 25 ml absolute ethanol en 150 ml ether. Verkregen werd 1.34 g (76 %) N,N-diethyl-2,5-dimethoxyaniline-methiodide als vrijwel witte stof met smp 195.0–195.5°.

UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 224 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.34) en 293 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.66). PMR spectrum (20-proc. oplossing in D_2O): multiplet τ 2.80–2.97 (arom. protonen), multiplet τ ∞ 5.3–6.6 (NCH_2CH_3); in hetzelfde gebied liggen singulets bij τ 6.08 (OCH_3), 6.19 (OCH_3) en 6.54 (NCH_3); triplet τ 8.97 (NCH_2CH_3 , J 7 cps). Als referentie werd gebruikt TMS in tetrachloorkoolstof als externe standaard.

<i>Analyse:</i>	gev. C 44.8, 44.9;	H 6.3, 6.5;	I 36.0, 36.1;
$C_{13}H_{22}INO_2(351.24)$	ber. C 44.45;	H 6.32;	I 36.14;
	gev. N 3.9, 3.9		
	ber. N 3.99		

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-mono-methiodide

Een oplossing van 960 mg (3.42 m.mol) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) en 5.5 g (39 m.mol) methyljodide in 20 ml aceton werd 3 dagen bij kamertemperatuur in het donker bewaard. De hierbij ontstane kristallen werden afgezogen en gewassen met 75 ml ether. Deze vaste stof (0.19 g) bestond uit onzuiver bis-methiodide met smelttraject 207–211°. In het filtraat ontstond bij het toevoegen van de wasvloeistof opnieuw een neerslag; dit product werd afgezogen en gewassen met 25 ml ether. Verkregen werd 996 mg (69 %) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-mono-methiodide als witte stof met smp 137.0–138.5°.

UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 219 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.49), 272 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.99) en 307 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.90). PMR spectrum (10-proc. oplossing in D_2O): singulets τ 3.01 en 3.12 (arom. protonen), multiplet τ ∞ 5.3–6.6 ($N^+CH_2CH_3$), singulets

τ 6.06 (OCH_3), 6.12 (OCH_3) en 6.50 ($\text{N}^\oplus\text{CH}_3$), quadruplet τ 6.87 (NCH_2CH_3), triplets τ 8.94 en 9.06 ($\text{N}^\oplus\text{CH}_2\text{CH}_3$ en NCH_2CH_3 , J 7 cps). Als standaard werd een oplossing van TMS in tetrachloorkoolstof gebruikt (externe referentie).

<i>Analyse:</i>	gev. C 48.5, 48.5;	H 7.5, 7.7;	I 29.8, 30.3;
$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}_2$ (422.36)	ber. C 48.34;	H 7.40;	I 30.05;
	gev. N 6.6, 6.8		
	ber. N 6.63		

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-methiodide

Een oplossing van 3.78 g (13.5 m.mol) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) en 36 g (0.25 mol) methyljodide in 70 ml aceton werd 30 dagen in het donker bewaard bij kamertemperatuur (onder stikstof). De ontstane kristallen werden afgezogen, gewassen met 30 ml ether, 50 ml absolute ethanol-ethermengsel (1:5), 30 ml ether en gedroogd in vacuo. Verkregen werd 6.70 g (88 %) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-methiodide als witte stof met smp 211.0–212.5° (onder ontleding). Voor de bepaling van analyses en opname van spectra werd 0.32 g omgekristalliseerd uit een mengsel van 45 ml absolute ethanol en 75 ml ether, waarbij 0.28 g bis-methiodide met smp 212.0–212.5° werd geïsoleerd.

UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 221 μm ($\log \epsilon$ 4.48) en 300 μm ($\log \epsilon$ 3.74). PMR spectrum (10-proc. oplossing in D_2O): singulet τ 2.65 (arom. protonen), multiplet $\tau \approx 5.1$ –6.4 (NCH_2CH_2), singulet τ 5.88 (OCH_3), singulet τ 6.35 (NCH_3), triplet τ 8.85 (NCH_2CH_3 , J 7.5 cps). Als standaard werd een oplossing van TMS in tetrachloorkoolstof gebruikt (externe referentie).

<i>Analyse:</i>	gev. C 38.2, 38.5;	H 6.1, 6.1;	I 44.6, 44.7;
$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (564.31)	ber. C 38.31;	H 6.08;	I 44.99;
	gev. N 4.8, 4.9		
	ber. N 4.97		

N,N,N',N'-Tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-methosulfaat

Bij 809 mg (2.88 m.mol) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) werd 2.0 g (16 m.mol) zuiver dimethylsulfaat gevoegd. Het amine loste hierbij op, terwijl na 15 minuten weer een neerslag ontstond. Na 7 dagen staan bij kamertemperatuur werd 10 ml ether toegevoegd; de vaste stof werd afgezogen en gewassen met 50 ml ether. Voor de bepaling van analyses en opname van spectra werd deze stof (1.525 g) omgekristalliseerd uit een mengsel van 10 ml methanol en 60 ml ether en daarna gewassen met 50 ml ether. Verkregen werd 1.347 g (88 %) *N,N,N',N'*-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-methosulfaat als witte stof met smp 174–176°.

UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij 233 μm ($\log \epsilon$ 4.11) en 299 μm ($\log \epsilon$ 3.76). PMR spectrum (20-proc. oplossing in D_2O): singulet τ 2.68 (arom. protonen), multiplet $\tau \approx 5.1$ –6.5 ($\text{N}^\oplus\text{CH}_2\text{CH}_3$), singulets τ 5.93 (OCH_3), τ 6.28 en 6.39 ($\text{N}^\oplus\text{CH}_3$ en CH_3SO_4^-), triplet τ 8.87 ($\text{N}^\oplus\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.5 cps).

<i>Analyse:</i>	gev. C 45.2, 45.4;	H 7.6, 7.5;	N 5.3, 5.4
$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ (532.69)	ber. C 45.09;	H 7.57;	N 5.26

N,N,N,N',N'-Hexaethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-tetrafluoroboraat

Een suspensie van 4.2 g triethyloxonium tetrafluoroboraat¹⁸⁵ in 15 ml absolute ether werd 45 minuten geroerd (onder stikstof); de ether werd daarna m.b.v. stikstof door een metalen canule verwijderd. Deze behandeling met ether werd twee-

maal herhaald; de resten ether werden verwijderd bij 0.1 mm (0.5 uur bij kamertemperatuur). Het op deze wijze gewassen en gedroogde reagens (4.20 g, 22.2 m.mol) werd opgelost in 15 ml zuiver dichloormethaan. Hierbij werd een oplossing van 2.94 g (10.5 m.mol) N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) in 15 ml dichloormethaan gevoegd; de temperatuur steeg tot 30°. Het mengsel werd 4 dagen bij kamertemperatuur geroerd, waarbij een wit neerslag ontstond en de oplossing eerst blauw en later lichtgeel werd. De suspensie werd 8 uur gekookt onder terugvloeing (bij bovengenoemde bewerkingen bevond het mengsel zich steeds in een „rustende” stikstofatmosfeer). Na afkoelen tot 0° werd de vaste stof aan de lucht afgezogen, gewassen met 50 ml dichloormethaan en gedroogd boven fosforpentoxide. Het witte product (5.03 g) werd omgekristalliseerd uit 190 ml methanol, waarbij de oplossing werd afgekoeld tot -10°. Verkregen werd 3.79 g (71 %) N,N,N,N',N',N'-hexaethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-tetrafluoroboraat als witte stof met smp 283–285° (onder ontleding).

IR spectrum (nujol): o.a. een zeer zwakke absorptie in het gebied van de N-H rekvibraties (3190 cm^{-1}) en een zeer sterke absorptie bij ca. $1080\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ (BF_4^- ; zie ref. 186). UV spectrum (96-proc. ethanol): maxima bij $233\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 4.05$) en $302\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3.77$). PMR spectrum (10-proc. oplossing in trifluorazijnzuur): singulet $\tau\ 2.40$ (arom. protonen), singulet $\tau\ 5.79$ (OCH_3), samenvallend met een quadruplet $\tau\ 5.81$ (NCH_2CH_3), triplet $\tau\ 8.67$ (NCH_2CH_3 , J 7 cps).

Analyse:	gev.	C 46.5, 46.9;	H 7.6, 7.6;	N 5.6, 5.6
$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (512.18)	ber.	C 46.89;	H 7.48;	N 5.47

Reacties van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) met alkyleringsmiddelen

a. Reactie van 57c met methyljodide

Een oplossing van 889 mg (2.00 m.mol) 57c en 11.4 g (80 m.mol) methyljodide in 15 ml zuivere aceton werd in het donker onder stikstof bewaard bij kamertemperatuur. Na 16 dagen was nog geen neerslag ontstaan. Bij toevoegen van 40 ml absolute ether werd de oplossing troebel. Na nog 5 dagen staan bij kamertemperatuur werd de bovenstaande vloeistof afgeschonken van het ontstane neerslag. Dit werd gewassen met 15 ml absolute ether en een half uur gedroogd bij $20^\circ/0.05\text{ mm}$. Verkregen werd 830 mg vrijwel witte stof met smeltpunt ongeveer $188\text{--}189^\circ$; het smeltpunt is sterk afhankelijk van de verwarmingssnelheid. Door achtereenvolgens om te kristalliseren uit een mengsel van 3 ml absolute ethanol, 15 ml absolute ether en 0.1 ml CH_3I en uit een mengsel van acetonitril en ether, kon 376 mg enigszins gele stof, met smp ca. $182\text{--}184^\circ$, worden geïsoleerd (het smeltpunt is niet reproduceerbaar). Het product is bij kamertemperatuur vrij goed oplosbaar in methanol, dimethylsulfoxide, trifluorazijnzuur en dichloormethaan. Bij opwerken van de moederlogen werden geen zuivere producten geïsoleerd.

PMR spectrum (hexadeuterodimethylsulfoxide): singulets $\tau\ 2.88$ en 3.17 (arom. protonen), slecht opgesplitste band $\tau\ 5.5\text{--}6.8$ (N^+CH_2 , N^+CH_3 , NCH_2); in hetzelfde gebied liggen twee scherpe singulets $\tau\ 6.02$ en 6.08 (OCH_3). Breed signaal $\tau\ 8.0\text{--}9.4$, met het grootste maximum bij $\tau\ 8.93$; het maximum bij de hoogste veldsterkte ligt bij $\tau\ 9.20$. Uit het feit dat twee „aromaatpieken” en twee „ OCH_3 pieken” aanwezig zijn, blijkt dat deze stof niet het bis-methiodide is. Deze gegevens, evenals de integratieverhouding, zijn in overeenstemming met dat wat wordt verwacht voor het mono-methiodide. Integratieverhouding arom. protonen: (OCH_3 , N^+CH_2 , N^+CH_3 , NCH_2): resterende protonen is 1.5:17:33; berekend voor het mono-methiodide: 2:17:32.

<i>Analyse:</i>	gev. C 58.1, 58.5;	H 8.4, 8.7;	I 22.6, 22.8;
$C_{29}H_{51}IN_2O_2$ (586.65)	ber. C 59.37;	H 8.76;	I 21.63;
	gev. N 4.8, 5.2		
	ber. N 4.78		

De opgegeven berekende waarden zijn die voor het mono-methiodide.

De reactie werd eveneens uitgevoerd zonder oplosmiddel en in acetonitril, in nitromethaan en in dimethylsulfoxide. Ook na maanden staan bij kamertemperatuur kon geen bis-methiodide worden geïsoleerd.

b. Reactie van 57c met dimethylsulfaat

Deze reactie werd op vrijwel dezelfde wijze uitgevoerd als de reactie van N,N,N',N'-tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (86c) met dimethylsulfaat. Een kleurloze olie werd verkregen. Het PMR spectrum van een oplossing in D_2O vertoont o.a. een breed signaal tussen τ 2.25 en 2.40 naast een singulet bij τ 2.57. Hieruit volgt dat het gewenste bis-methosulfaat niet is gevormd.

c. Reactie van 57c met triethyloxonium tetrafluoroboraat

De reactie van 57c met triethyloxonium tetrafluoroboraat werd als volgt uitgevoerd. Een oplossing van 1.18 g (6.2 m.mol) triethyloxonium tetrafluoroboraat en 889 mg (2.00 m.mol) 57c in 15 ml zuiver dichloormethaan werd in een droge stikstofatmosfeer 24 uur gekookt onder terugvloeiing, waarbij een wit neerslag ontstond. Na 4 dagen staan bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel afgekoeld tot -35° . Het oplosmiddel werd onder uitsluiting van vocht door een filter geperst, waarna de vaste stof werd gewassen met 10 ml dichloormethaan (-35°) en daarna bij kamertemperatuur gewassen met 25 ml absolute ether. De witte stof (939 mg) werd tweemaal omgekristalliseerd uit een mengsel van acetonitril en ether. Verkregen werd 784 mg witte stof met smeltpunt ca. 285° (onder ontleding). Dat deze stof niet het bis-quaternaire zout is maar het bis- HBF_4 zout, bleek o.a. uit de hoeveelheid 57c, welke ontstond bij behandeling met een oplossing van kaliumwaterstofcarbonaat.

Reacties van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleether (98) met alkyleringsmiddelen

Op dezelfde wijze als is weergegeven in de voorgaande experimenten voor de verbindingen 86c en 57c hebben we het procateenaan 98 laten reageren met alkyleringsmiddelen. Bij de reacties met methyljodide en dimethylsulfaat werden geen zuivere producten verkregen. Uit de PMR spectra blijkt dat geen bis-quaternaire zouten zijn gevormd. Bij de reactie met triethyloxonium tetrafluoroboraat ontstond het bis- HBF_4 zout; opbrengst na omkristallisatie uit methanol 62 %, smp $245-255^\circ$ (onder ontleding).

IR spectrum (nujol): o.a. een vrij zwakke absorptie bij 3110 cm^{-1} en een zeer sterke brede band bij ongeveer 1050 cm^{-1} (BF_4^-).

<i>Analyse:</i>	gev. C 64.1, 64.2;	H 9.9, 10.0
$C_{47}H_{86}B_2F_8N_2O_2$ (884.86)	ber. C 63.79;	H 9.80

Uit dit zout werd door behandeling met een oplossing van kaliumwaterstofcarbonaat het procateenaan 98 verkregen.

Verbreking van N- C_{ary1} bindingen

a. Bij een poging de N- C_{ary1} bindingen van N,N':N,N'-bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c) te verbreken door hydrogenering met $Pd(OH)_2/BaSO_4$ katalysator (bereid door SWATERS¹⁶¹) volgens de methode van

KUHN en HAAS¹⁵⁵ trad geen reactie op. De uitgangsstof werd kwantitatief teruggewonnen.

b. De reductie van N,N,N',N',N'-hexaethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen-bis-tetrafluoroboraat volgens de methode van HORNER en MENTRUP¹⁵⁹ werd als volgt uitgevoerd. Door een suspensie van 1.280 g (2.50 m.mol) van dit zout in 50 ml water werd in de apparatuur (Abbildung 3), beschreven door bovengenoemde onderzoekers, gedurende 2 uur gelijkstroom geleid. De spanning bedroeg 24–26 V en de stroomsterkte 1.9–2.1 A. Tijdens de reductie loste het zout op en steeg de temperatuur tot 70°. Na afloop werd de troebele oplossing aangezuurd met 2N zoutzuur en driemaal uitgeschud met 25 ml ether. De etherische oplossingen werden samen driemaal gewassen met 15 ml water, gedroogd met kaliumcarbonaat en in vacuo drooggedampt. TLC (silicagel; loopvloeistof benzeen) van het residu gaf één vlek met dezelfde R_F waarde als authentiek p-dimethoxybenzeen. Door kristallisatie uit een mengsel van 5 ml methanol en 5 ml water werd een witte stof met smp 50–53.5° verkregen. Een mengsmeltpunt met authentiek p-dimethoxybenzeen gaf geen depressie. De opbrengst aan p-dimethoxybenzeen bedroeg 56 mg (16 %).

Van de zure waterlaag werd, na neutralisatie, 25 ml afgedestilleerd. Het destillaat rook naar amine; bij toevoegen van pikrinezuuroplossing sloeg een gele stof neer; deze werd afgezogen en gewassen met water. Verkregen werd 158 mg (21 %) triethylammoniumpikraat met smp 171–173° (lit.¹⁶⁷; smp 172–173°).

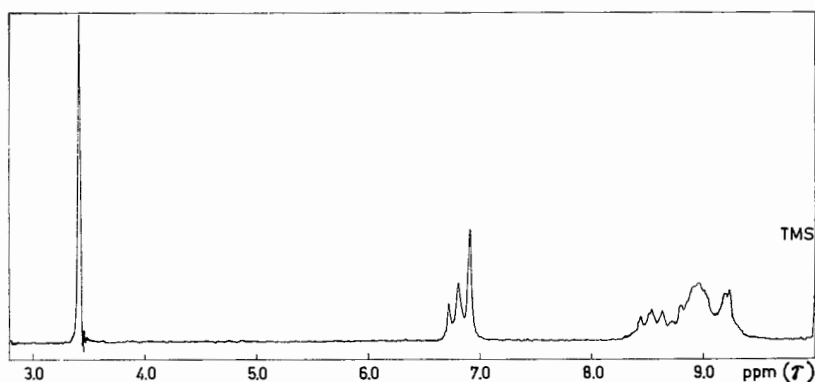


Fig. 4.5. PMR spectrum van N,N'-decamethyleen-p-diaminobenzeen (20-proc. oplossing in deuteriochloroform); zie pag. 59.

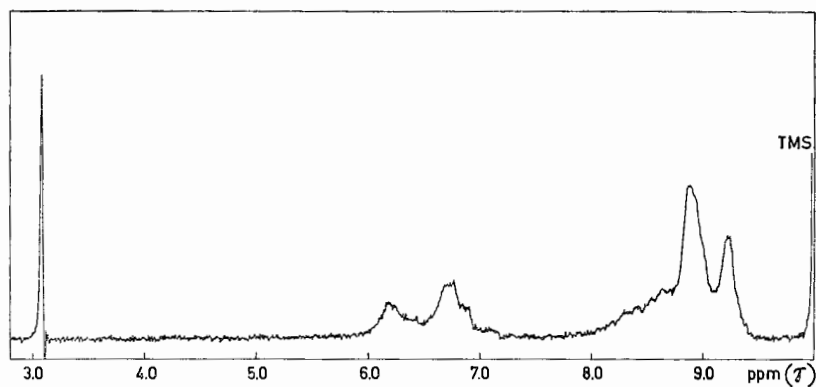


Fig. 4.6. PMR spectrum van N,N' -decamethyleen-1,4-diamino-2,5-dibroombenzeen (20-proc. oplossing in deuteriochloroform); zie pag. 61.

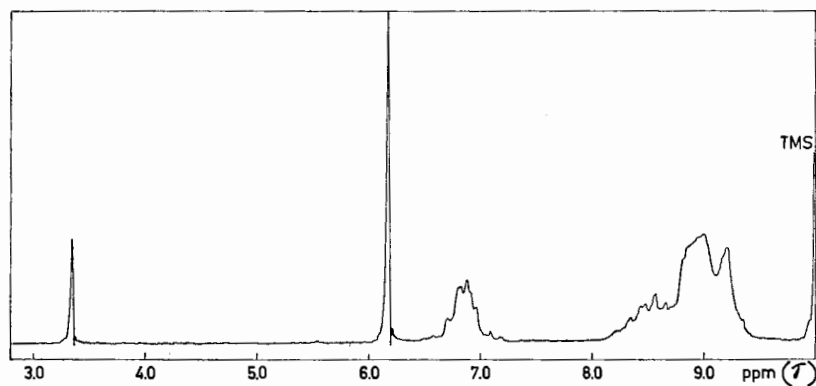


Fig. 4.7. PMR spectrum van $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzeen (57c); 10-proc. oplossing in deuteriochloroform); zie pag. 71.

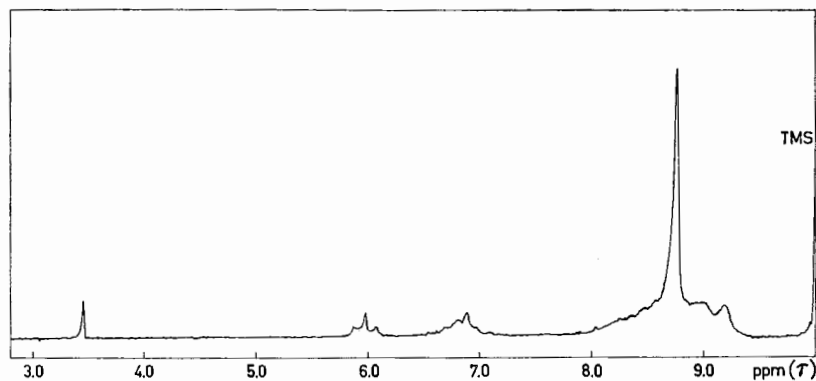


Fig. 4.8. PMR spectrum van $N,N':N,N'$ -bis(decamethyleen)-2,5-diaminohydrochinon heneicosamethyleenether (98; 20-proc. oplossing in deuteriochloroform), zie pag. 107.

SUMMARY

The ultimate purpose of the investigation described in this thesis was the synthesis of a catenane (interlocking ring compound).

Chapter 1 deals with literature on this subject, chemical topology with respect to catenanes, nomenclature, stereochemistry and chemical and physical properties of simple catenanes.

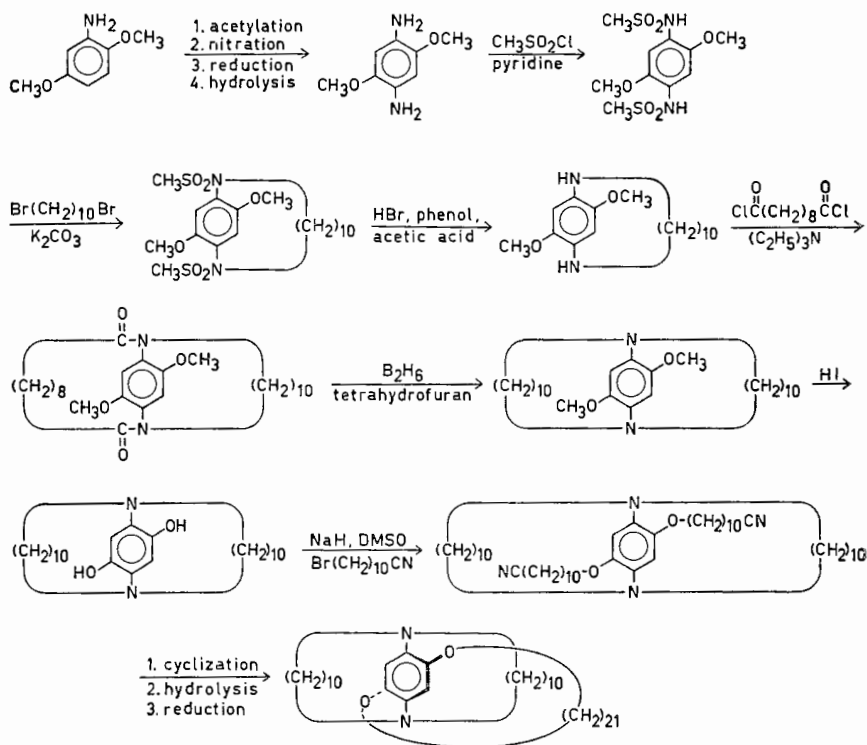
In chapter 2 a survey is given of general principles for synthesizing interlocking rings. The important contribution of LÜTRINGHAUS et al. (1958) is noted.

From a stereochemical as well as a preparative point of view we considered the doubly bridged ansa compound $N,N':N,N'$ -bis-(decamethylene)-*p*-diaminobenzene as a promising catenane-precursor. Our intention was to introduce substituents into the benzene ring of this compound. However, substitution reactions failed with the model substance N,N,N',N' -tetraethyl-*p*-diaminobenzene. We therefore prepared 1,4-diamino-2,5-dibromobenzene and 1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene with the aim of synthesizing from these substances the diansa compounds $N,N':N,N'$ -bis(decamethylene)-1,4-diamino-2,5-dibromobenzene (*57b*) and $N,N':N,N'$ -bis(decamethylene)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene (*57c*).

The synthesis of these two diansa compounds is described in chapter 3. The attempted "halo-amine" cyclization of the intermediate N,N' -bis(10-bromodecyl)-1,4-diamino-2,5-dibromobenzene failed.

Via the monoansa compound N,N' -ditosyl- N,N' -decamethylene-2,5-dibromobenzene impure *57b* has been prepared. The corresponding diansa dimethoxycompound *57c* was prepared in a nearly analogous manner. Because N,N' -ditosyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene is almost insoluble in most organic solvents we used N,N' -dimesyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene which has a greater solubility.

In chapter 4 the synthesis of the procatenane $N,N':N,N'$ -bis-(decamethylene)-2,5-diaminohydroquinone heneicosamethylene ether from the diansa compound *57c* is described. The entire reaction sequence is given in the following scheme:



In dimethylsulfoxide with sodiumhydride as a base N,N':N,N' -bis(decamethylene)-1,4-diamino-2,5-dihydroxybenzene reacted readily at about 25° with, for instance, 10-bromodecylcyanide. Under the same conditions 1,4-diamino-2,5-dibromobenzene reacted with ethylbromide to give N,N,N',N' -tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dibromobenzene, whereas this compound could not be obtained in a pure state by other procedures. Thus the O- and N-alkylation of relatively inert compounds in dimethylsulfoxide with sodiumhydride as a base may be a general alkylation method.

Except for the last reaction step, viz. the reduction to the procatenane N,N':N,N' -bis(decamethylene)-2,5-diaminohydroquinone heneicosamethylene ether, we had finished this synthesis when a paper of SCHILL (1965) appeared describing the synthesis, along an entirely different route, of the same compound. Comparison of the properties of Schill's and our product showed that the two substances are identical.

Some features concerning the stereochemistry of the diansa

compounds and the procatenane are also discussed in this chapter. Because almost no colouration occurs upon addition of solutions of tetracyanoethylene to $N,N':N,N'$ -bis(decamethylene)-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene (*57c*) in contrast to the model compound N,N,N',N' -tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene we conclude that in *57c* the two $-(CH_2)_{10}-$ chains are on opposite sides of the benzene ring. Stuart-Briegleb models show that this configuration is sterically much more favoured over the one in which these chains are on the same side. Furthermore we consider it very likely that in the procatenane the two $-(CH_2)_{10}-$ chains are also on opposite sides of the benzene ring.

We did not succeed in breaking the bonds between the N-atoms and the benzene ring. No reaction occurred in an attempt to split the N-aryl bonds in the model compound *57c* by the method of KUHN and HAAS (1958). With reagents, normally used for the preparation of quaternary ammonium salts from tertiary amines, the procatenane and the model compound *57c* did not form a bis-quaternary salt in contradistinction to the simple model compound N,N,N',N' -tetraethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene. A bis-quaternary salt of the latter substance, viz. N,N,N,N',N',N' -hexaethyl-1,4-diamino-2,5-dimethoxybenzene-bis-fluoroborate, was electrochemically reduced by the method of HORNER and MENTRUP (1961) giving, by cleavage of the N-aryl bonds, p-dimethoxybenzene and triethylamine.

SCHILL (1965) has also been unable to prepare a catenane from the same precursor (prepared differently) due to failure at the last reaction step.

LITERATUUR

1. H. J. BACKER, Simplex Sigillum Veri; Rede, uitgesproken bij de overdracht van het Rectoraat der Rijksuniversiteit te Groningen (1931).
2. E. WASSERMAN, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4433 (1960).
3. K. J. CLARK, J. Chem. Soc. **1957**, 2202.
4. A. LÜTTRINGHAUS, F. CRAMER, H. PRINZBACH en F. M. HENGLEIN, Ann. **613**, 185 (1958).
5. F. PATAT en P. DERST, Angew. Chem. **71**, 105 (1959).
6. H. L. FRISCH en E. WASSERMAN, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3789 (1961).
7. S. J. TAUBER, J. Res. Natl. Bur. Std. **67A**, 591 (1963); Chem. Abstr. **60**, 6725 (1964).
8. H. MARK, Monatsh. **83**, 545 (1952).
9. H. FRISCH, I. MARTIN en H. MARK, *ibid.* **84**, 250 (1953).
10. M. ROTHE, Angew. Chem. **74**, 725 (1962).
11. P. KUSCH en H. ZAHN, *ibid.* **77**, 720 (1965).
12. W. PATNODE en D. F. WILCOCK, J. Am. Chem. Soc. **68**, 358 (1946).
13. J. B. CARMICHAEL en R. WINGER, J. Polymer Sci., Pt. A. **3**, 971 (1965).
14. W. J. AMBS, Mendel Bull. **17** (Spring), 26 (1953); Chem. Abstr. **48**, 3239 (1954).
15. H. KOHLER en D. DIETERICH, Deutsches Patent no. 1.069.617 (1959).
16. R. S. CAHN, C. K. INGOLD en V. PRELOG, Experientia **12**, 81 (1956).
17. E. WASSERMAN, Scient. American **207**, 94 (november 1962).
18. G. SCHILL en A. LÜTTRINGHAUS, Angew. Chem. **76**, 567 (1964).
19. Nachr. Chem. Techn. **8**, 87 (1960) in Angew. Chem. **72**, no. 6 (1960).
20. S. LINKE, Dissertatie Universiteit Freiburg/Breisgau (1964).
21. G. SCHILL, Chem. Ber. **98**, 2906 (1965).
22. G. SCHILL, Dissertatie Universiteit Freiburg/Breisgau (1959).
23. A. LÜTTRINGHAUS en H. SIMON, Ann. **557**, 120 (1945).
24. A. LÜTTRINGHAUS en G. EYRING, *ibid.* **604**, 111 (1957).
25. L. MICHAELIS, M. P. SCHUBERT en S. GRANICK, J. Am. Chem. Soc. **61**, 1981 (1939).
26. G. A. OLAH, „Friedel-Crafts and related reactions”, Interscience Publishers, New York-London:
G. A. OLAH, Vol. I, p. 100 (1963);
P. H. GORE, Vol. III, part I, p. 57 (1964);
A. G. PETO, Vol. III, part I, p. 568 (1964).
27. V. MIGRDICHIAN, „Organic Synthesis”, Reinhold Publishing Corp., New York, 1957, Vol. 2, p. 1312.
28. C. L. JACKSON en D. F. CALHANE, Am. Chem. J. **28**, 451 (1902).
29. C. J. SUNDE, G. JOHNSON en C. F. KADE, J. Org. Chem. **4**, 548 (1939).
30. G. S. HAMMOND en F. J. MODIC, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1385 (1953).
31. P. PITITCOLAS, R. F. M. SUREAU en A. P. RICHARD, U. S. patent no. 2.544.936; Chem. Abstr. **45**, 9274 (1951).
Ciba Ltd., Brit. patent no. 657.515; Chem. Abstr. **46**, 4241 (1952).
32. R. NIETZKI en F. RECHBERG, Ber. **23**, 1211 (1890).
33. F. KROLLPFEIFFER, Ann. **430**, 161, 215 (1922).
34. Organic Syntheses, a) Coll. Vol. II, p. 276.

- b) Coll. Vol. II, p. 325.
- c) Coll. Vol. II, p. 338.
- d) Coll. Vol. III, p. 227.
- 35. A. I. VOGEL, „Practical Organic Chemistry”, Longmans, London, 3e druk, 1959; a) p. 189, b) p. 653.
- 36. L. RUZICKA en M. STOLL, *Helv. Chim. Acta* **10**, 691 (1927).
- 37. L. J. BELLAMY, „The Infra-red Spectra of Complex Molecules”, John Wiley and Sons, Inc., 2e druk, 1960, p. 137.
- 38. A. W. NINEHAM, *J. Chem. Soc.* **1952**, 635.
- 39. I. S. IOFFE, *Zhur. Obshchei Khim.* **14**, 812 (1944); *Chem. Abstr.* **39**, 3786 (1945).
- 40. L. F. FIESER, W. P. CAMPBELL en E. M. FRY, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2206 (1939).
- 41. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, 553.
- 42. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie* **12**, 659.
- 43. T. HAYASHI, *Kôgyô Kagaku Zasshi* **59**, 715 (1956); *Chem. Abstr.* **52**, 5319 (1958).
- 44. A. J. DIETZLER en T. R. KEIL, U. S. patent no. 3.067.253; *Chem. Abstr.* **59**, 1531 (1963).
- 45. G. A. HOLMBERG, *Acta Chem. Scand.* **8**, 728 (1954).
- 46. A. VAN LOON, P. E. VERKADE en B. M. WEPSTER, *Rec. Trav. Chem.* **79**, 977 (1960).
- 47. A. J. DIETZLER en T. R. KEIL, U.S. patent no. 3.051.753; *Chem. Abstr.* **58** 473 (1963).
- S. PIETRA, *Ann. Chim.* **52**, 727 (1962); *Chem. Abstr.* **58**, 5544 (1963).
- M. GORDON en D. E. PEARSON, *J. Org. Chem.* **29**, 329 (1964).
- 48. E. MERCK, „Prüfung der chemischen Reagentien auf Reinheit”, 5e druk, 1939, p. 617.
- 49. V. MEYER en O. STÜBER, *Ann.* **165**, 161 (1873).
- 50. *Dictionary of Organic Compounds*, Eyre and Spottiswoode, London, 4e druk, 1965, Vol. 1, p. 417.
- 51. H. L. WHEELER en W. VALENTINE, *Am. Chem. J.* **22**, 266 (1899).
- 52. G. M. DYSON, H. J. GEORGE en R. F. HUNTER, *J. Chem. Soc.* **1927**, 436.
- 53. A. BLACKHALL en R. H. THOMSON, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3916.
- 54. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie* **13**, 788; **13 E II**, 475.
- H. ERDTMANN en N. LÖFGREN, *Svenk. Kem. Tid.* **49**, 163 (1937); *Chem. Abstr.* **31**, 7855 (1937).
- 55. A. I. KIPRIANOV en A. V. STETSENKO, *Ukrain. Khim. Zhur.* **19**, 508 (1953); *Referat Zhur. Khim.* **1954**, no. 19.836; *Chem. Abstr.* **49**, 8263 (1955).
- 56. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie* **13**, 789; **13 E II**, 475.
- 57. L. RUBENSTEIN, *J. Chem. Soc.* **127**, 1998 (1925).
- 58. E. S. LANE en C. WILLIAMS, *J. Chem. Soc.* **1953**, 4187.
- 59. „Nomenclature of Organic Chemistry, I.U.P.A.C. 1957 Rules”, Butterworths Scientific Publications, London, 1958.
- 60. *Organic Reactions*, John Wiley and Sons, Inc., New York:
 - a. R. J. JONES en H. GILMAN, Vol. **6**, p. 339 (1951);
 - b. W. G. BROWN, Vol. **6**, p. 469 (1951);
 - c. M. L. MOORE, Vol. **5**, p. 301 (1949);
 - d. G. ZWEIFEL en H. C. BROWN, Vol. **13**, p. 32 (1963).
- 61. M. SCHLOSSER, *Angew. Chem.* **76**, 124 (1964).
- 62. H. GILMAN, E. A. ZOELLNER en W. M. SELBY, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1252 (1933).
- 63. M. SCHLOSSER, *Angew. Chem.* **76**, 258 (1964).
- 64. H. HOFMANN en D. MICHAEL, *Chem. Ber.* **95**, 528 (1962).

65. O. HINSBERG, Ann. **272**, 229 (1893).
66. H. STETTER en E. E. ROOS, Chem. Ber. **87**, 566 (1954).
67. HOUBEN-WEYL, „Methoden der Organischen Chemie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4e druk:
 - a. F. MÖLLER, Band XI/1, p. 941 (1957);
 - b. F. MUTH, Band IX, p. 630 (1955);
 - c. K. ZIEGLER, Band IV/2, p. 729 (1955);
 - d. R. SCHRÖTER, Band XI/1, p. 574 (1957);
 - e. O. BAYER, Band VII/1, p. 303 (1954);
 - f. H. GLASER, Band XI/1, p. 205 (1957);
 - g. H. GLASER, Band XI/1, p. 216 (1957);
 - h. F. MÖLLER en R. SCHRÖTER, Band XI/1, p. 650 (1957);
 - i. W. BUNGE, Band I/2, p. 765 (1959);
 - j. G. HESSE, Band I/1, p. 477 (1958);
 - k. F. MUTH, Band IX, p. 605 (1955);
 - l. H. MEERWEIN, Band VI/3, p. 141 (1965);
 - m. F. MÖLLER, Band XI/1, p. 968 (1957);
 - n. J. GOERDELER, Band XI/2, p. 640 (1957).
68. S. SEARLES en S. NUKINA, Chem. Revs. **59**, 1077 (1959).
69. H. DORN, G. HILGETAG en A. ZUBEK, Chem. Ber. **98**, 3357 (1965).
70. L. HORNER en H. NEUMANN, *ibid.* **98**, 3462 (1965).
71. W. PATERSON en G. R. PROCTOR, J. Chem. Soc. **1965**, 485.
E. NEGISHI en A. R. DAY, J. Org. Chem. **30**, 43 (1965).
72. H. R. SNYDER en R. E. HECKERT, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2006 (1952).
H. R. SNYDER en H. C. GELLER, *ibid.* **74**, 4864 (1952).
73. D. I. WEISBLAT, B. J. MAGERLEIN en D. R. MYERS, J. Am. Chem. Soc. **75**, 3630 (1953).
74. H. C. BROWN, R. S. FLETCHER en R. B. JOHANNESSEN, *ibid.* **73**, 212, voetnoot 21 (1951).
75. L. I. BELEN'KII, Russ. Chem. Revs. **33**, 551 (1964).
76. YA. L. GOL'DFARB, S. Z. TAITs en L. I. BELEN'KII, Tetrahedron **19**, 1851 (1963).
77. „Cahiers de Synthèse Organique“, Collection publiée sous la direction de L. VELLUZ; Masson et Cie., Editeurs, Paris: a. Vol. 7-12; b. Vol. 7, p. 104.
78. B. H. SMITH, „Bridged Aromatic Compounds“, Academic Press, New York-London, 1964.
79. H. STETTER en J. MARX, Ann. **607**, 59 (1957).
80. H. STETTER en K. H. MAYER, Chem. Ber. **94**, 1410 (1961).
81. K. ZIEGLER en R. AURNHAMMER, Ann. **513**, 43 (1934).
82. N. J. LEONARD en C. W. SCHIMELPFENIG, J. Org. Chem. **23**, 1708 (1958).
83. H. STETTER, Chem. Ber. **86**, 197 (1953).
84. H. STETTER, *ibid.* **86**, 380 (1953).
85. R. C. FUSON en H. O. HOUSE, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1327 (1953).
86. R. C. FUSON en H. O. HOUSE, *ibid.* **75**, 5744 (1953).
87. K. WIESNER en D. E. ORR, Tetrahedron Letters **1960**, nr. 16, p. 11.
88. H. STETTER en E. E. ROOS, Chem. Ber. **88**, 1390 (1955).
89. V. PRELOG in „Perspectives in Organic Chemistry“, onder redactie van Sir Alexander Todd; Interscience Publishers, Inc., New York-London, 1956, p. 96.
90. P. RUGGLI, Ann. **392**, 92 (1912); **397**, 174 (1913); **412**, 1 (1917).
91. H. STETTER en L. MARX-MOLL, Chem. Ber. **91**, 677 (1958).
92. H. STETTER, L. MARX-MOLL en H. RUTZEN, *ibid.* **91**, 1775 (1958).
93. M. ROTHE en R. TIMLER, *ibid.* **95**, 783 (1962).
94. J. DALE en R. COULON, J. Chem. Soc. **1964**, 182.
95. N. G. GAYLORD, „Reduction with Complex Metal Hydrides“, Interscience

- Publishers, Inc., New York-London (1956): a. p. 544-642; b. p. 787-789.
96. H. P. JOHNSTON, U.S. patent no. 3.026.355 (1962); Chem. Abstr. **57**, 8408 (1962).
S. YAMADA, Y. KIKUGAWA en S. IKEGAMI, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **13**, 394 (1965); Chem. Abstr. **63**, 2922 (1965).
 97. Z. B. PAPANASTASSIOU en R. J. BRUNI, J. Org. Chem. **29**, 2870 (1964).
 98. H. C. BROWN en P. HEIM, J. Am. Chem. Soc. **86**, 3566 (1964).
 99. S. CORSANO en F. BOMBARDIERE, Annali di Chimica **54**, 650 (1964). Chem. Abstr. **61**, 13141 (1964).
 100. V. M. MIĆOVIĆ en M. LJ. MIHAILOVIĆ, J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953).
 101. H. C. BROWN en A. TSUKAMOTO, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1089 (1964).
 102. „Technique of Organic Chemistry”, onder redactie van A. WEISSBERGER; Interscience Publishers, Inc., New York-London:
 - a. A. WEISSBERGER en E. S. PROSKAUER, Vol. VII, 2e druk, 1955, p. 98;
 - b. K. W. BENTLEY, Vol. XI, part 2, 1963, p. 777-786.
 103. H. BROCKMANN en H. SCHODDER, Ber. **74**, 73 (1941).
 104. G. HESSE, I. DANIEL en G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. **64**, 103 (1952).
 105. H. J. DE LIEFDE MEIJER, M. J. JANSSEN en G. J. M. VAN DER KERK, „Studies in the Organic Chemistry of Vanadium”, hoofdstuk III, Organisch Chemisch Instituut, Utrecht (1963).
 106. S. HERZOG en J. DEHNERT, Zeitschr. Chemie **4**, 1 (1964).
 107. K. B. WIBERG, „Laboratory Technique in Organic Chemistry”; MacGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1960: a. p. 114-116; b. p. 207.
 108. F. B. MALLORY, J. Chem. Educ. **39**, 261 (1962).
 109. F. L. J. SIXMA en H. WYNBERG, „A manual of Physical Methods in Organic Chemistry”; John Wiley and Sons, Inc., New York-London-Sydney, 1964, p. 135.
 110. Organic Syntheses, Coll. Vol. II, 128.
 111. K. FOLKERS en H. ADKINS, J. Am. Chem. Soc. **54**, 1145 (1932).
 112. K. ZIEGLER en H. WEBER, Ber. **70**, 1275 (1937).
 113. R. WILLSTÄTTER en A. PFANNENSTIEL, *ibid.* **38**, 2244 (1905).
 114. O. HINSBERG, Ann. **265**, 178 (1891).
 115. H. T. CLARKE, H. B. GILLESPIE en S. Z. WEISSHAUS, J. Am. Chem. Soc. **55**, 4571 (1933).
 116. K. FRIES, Ann. **346**, 128 (1906).
 117. S. F. TORF en N. V. KHROMOV-BORISOV, J. Gen. Chem. USSR **30**, 1782 (1960).
 118. A. C. COPE, E. CIGANEK, L. J. FLECKENSTEIN en M. A. P. MEISINGER, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4651 (1960).
 119. a. M. D. SOFFER, N. S. STRAUSS, M. D. TRAIL en K. W. SHERK, J. Am. Chem. Soc. **69**, 1684 (1947);
b. K. v. AUWERS en M. SCHMIDT, Ber. **46**, 457, 480 (1913).
 120. R. L. BURWELL, Chem. Revs. **54**, 615 (1954).
 121. “Advances in Organic Chemistry”, onder redactie van R. A. RAPHAEL, E. C. TAYLOR en H. WYNBERG, Interscience Publishers, Inc., New York:
 - a. J. F. W. McOMIE, Vol. **3**, p. 228 (1963);
 - b. A. J. PARKER, Vol. **5**, p. 1 (1965).
 122. K. B. MALLION en F. G. MANN, Chem. and Ind. **1963**, 1558.
F. G. MANN en M. J. PRAGNELL, *ibid.* **1964**, 1386;
H. GILMAN en W. J. TREPKA, J. Organometallic Chem. **1**, 222 (1964);
G. F. FREEGUARD en L. H. LONG, Chem. and Ind. **1964**, 1582; **1965**, 223.
L. H. LONG en G. F. FREEGUARD, Nature **207**, 403 (1965);
F. G. MANN en M. J. PRAGNELL, J. Chem. Soc. **1965**, 4120.
 123. D. JAQUES en J. A. LEISTEN, J. Chem. Soc. **1964**, 2683.
 124. F. L. BENTON en T. E. DILLON, J. Am. Chem. Soc. **64**, 1128 (1942).

125. D. L. MANSON en O. C. MUSGRAVE, J. Chem. Soc. **1963**, 1011.
W. SCHÄFER en B. FRANK, Chem. Ber. **99**, 160 (1966).
126. A. H. CROSBY en R. E. LUTZ, J. Am. Chem. Soc. **78**, 1233 (1956).
127. K. WALLENFELS en W. DRABER, Tetrahedron **20**, 1889 (1964).
128. G. SCHILL, Chem. Ber. **98**, 3439 (1965).
129. K. NAKAZAWA en T. MIYATA, Yakugawa Zasshi **82**, 927 (1962); Chem. Abstr. **58**, 4504 (1963).
130. A. J. PARKER, Quart. Revs. **16**, 163 (1962).
131. B. TCHOUBAR, Bull. soc. chim. France **1964**, 2069.
132. C. AGAMI, *ibid.* **1965**, 1021.
133. N. KORNBLUM, R. SELTZER en P. HABERFIELD, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1148 (1963).
134. A. BERGE en J. UGELSTAD, Acta Chem. Scand. **19**, 742 (1965).
135. J. J. BLOOMFIELD, J. Org. Chem. **26**, 4112 (1961).
136. I. D. ENTWISTLE en R. H. W. JOHNSTONE, Chem. Comm. **1965**, 29.
137. H. D. BECKER, G. J. MIKOL en G. A. RUSSEL, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3410 (1963).
138. E. J. COREY en M. CHAYKOVSKY, J. Am. Chem. Soc. **87**, 1345 (1965).
139. A. LÜTTRINGHAUS, Ann. **528**, 181 (1937).
140. H. R. NACE en J. J. MONAGLE, J. Org. Chem. **24**, 1792 (1959).
A. R. STEIN, Canad. J. Chem. **43**, 1493 (1965).
141. C. F. HOBBS, C. K. McMILLIN, E. P. PAPADOPOULOS en C. A. VANDERWERF, J. Am. Chem. Soc. **84**, 43 (1962).
142. T. L. FLETCHER en H. L. PAN, J. Chem. Soc. **1965**, 4588.
143. K. T. FINLEY, Chem. Revs. **64**, 573 (1964).
144. D. JERSLEV en E. J. RAVN-JONSEN, Acta Chem. Scand. **17**, 1173 (1963).
145. HUANG-MINLON, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2487 (1946).
146. S. BALDWIN, J. Org. Chem. **26**, 3288 (1961).
A. C. COPE en R. J. COTTER, *ibid.*, **29**, 3467 (1964).
Q. E. THOMPSON, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5483 (1958).
147. J. J. BLOOMFIELD en P. V. FENNESSEY, Tetrahedron Letters **1964**, 2273, noot 7.
148. H. SUHR, „Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie“, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1965:
a. p. 33-36; b. p. 101.
149. R. J. ABRAHAM en W. A. THOMAS, J. Chem. Soc., Phys. Org. Sect., **1966**, 127.
M. NAKAZAKI en K. YAMAMOTO, Chem. and Ind. **1965**, 468.
150. J. S. WAUGH en R. W. FESSENDEN, J. Am. Chem. Soc. **79**, 846 (1957).
151. D. J. CRAM en M. GOLDSTEIN, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1063 (1963).
152. B. P. DAILY, J. Chem. Phys. **41**, 2304 (1964).
153. A. T. BOTTINI en R. E. OLSEN, J. Org. Chem. **27**, 452 (1962).
L. HORNER, E. WINKELMANN, K. H. KNAPP en W. LUDWIG, Ber. **92**, 288 (1959).
H. B. HENBEST en A. THOMAS, J. Chem. Soc. **1957**, 3032.
O. H. WHEELER en D. GONZALEZ, Tetrahedron **20**, 189 (1964).
154. F. W. NEUMANN en C. W. GOULD, Anal. Chem. **25**, 751 (1953).
155. R. KUHN en H. J. HAAS, Ann. **611**, 57 (1958).
156. A. J. BIRCH, J. Chem. Soc. **1946**, 593.
157. R. WILLSTÄTTER en W. KAHN, Ber. **37**, 1858 (1904).
158. A. J. BIRCH, J. Proc. Roy. Soc. N.S.Wales, **1949**, 245.
A. J. BIRCH, Quart. Revs. **4**, 69 (1950).
A. J. BIRCH en H. SMITH, *ibid.* **12**, 17 (1958).
159. L. HORNER en A. MENTRUP, Ann. **646**, 49 (1961).
160. G. S. HIRS en R. ADAMS, Ber. **59**, 162 (1926).
N. TAKAO, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 1306 (1963).
161. P. D. SWATERS, ongepubliceerd onderzoek.

162. J. L. NEUMEYER en J. G. CANNON, J. Org. Chem. **26**, 4681 (1961).
J. B. ROSSELL, J. Chem. Soc. **1963**, 5183.
B. D. COLEMAN en R. M. FUOSS, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5472 (1955).
E. TOMMILA en L. HÄMALÄINEN, Acta Chem. Scand. **17**, 1985 (1963).
C. K. BRADSHAW en J. C. PARHAM, J. Org. Chem. **28**, 83 (1963).
163. G. WITTIG, G. KOENIG en K. CLAUS, Ann. **593**, 127 (1955).
164. T. J. CURPHEY, J. Am. Chem. Soc. **87**, 2063 (1965).
165. A. W. HOFMANN, Ber. **5**, 704 (1872).
E. FISCHER en A. WINDAUS, *ibid.* **33**, 345 (1900).
166. H. O. JONES en J. R. HILL, J. Chem. Soc. **91**, 2083 (1907).
C. SCHÖPF en J. THESING, Angew. Chem. **63**, 377 (1951).
167. D. P. EVANS, H. B. WATSON en R. WILLIAMS, J. Chem. Soc. **1939**, 1345.
168. H. A. FAHIM en A. M. FLEIFEL, *ibid.* **1951**, 2761.
169. D. P. EVANS, H. B. WATSON en R. WILLIAMS, J. Chem. Soc. **1939**, 1348.
170. H. A. FAHIM en M. GALABY, *ibid.* **1950**, 3529.
171. A. N. GRINEV, I. A. ZAITSEV, N. K. VENEVTSEVA en A. P. TERENT'EV, J. Gen. Chem. USSR **30**, 1892 (1960).
172. H. HUNSDIECKER en C. HUNSDIECKER, Ber. **75**, 291 (1942).
173. A. LÜTTRINGHAUS en D. SCHADE, *ibid.* **74**, 1565 (1941).
174. S. J. CRISTOL en W. C. FIRTH, J. Org. Chem. **26**, 280 (1961).
175. F. SALMON-LEGAGNEUR, C. NEVEU en A. BELOT, Bull. soc. chim. France **1957**, 1463.
176. A. A. GOLDBERG en W. KELLY, J. Chem. Soc. **1947**, 1369.
177. R. ASHTON en J. C. SMITH, *ibid.* **1934**, 435.
178. R. B. BARLOW, *ibid.* **1951**, 2225.
179. N. L. DRAKE, H. W. CARHART en R. MOZINGO, J. Am. Chem. Soc. **63**, 617 (1941).
180. E. P. TAYLOR, J. Chem. Soc. **1952**, 142.
181. N. J. LEONARD, R. C. FOX en M. ŌKI, J. Am. Chem. Soc. **76**, 5708 (1954).
182. N. L. ALLINGER en D. J. CRAM, *ibid.* **76**, 2362 (1954).
183. V. R. MAMDAPUR, P. P. PAI, K. K. CHAKRAVARTI, U. G. NAYAK en S. C. BHATTACHARYYA, Tetrahedron **20**, 2601 (1964).
M. S. R. NAIR, H. H. MATHUR en S. C. BHATTACHARYYA, J. Chem. Soc. **1964**, 4154.
H. H. MATHUR en S. C. BHATTACHARYYA, Tetrahedron **21**, 1537 (1965).
184. S. DÄHNE, J. RANFT en H. PAUL, Tetrahedron Letters **1964**, 3355.
185. H. MEERWEIN, E. BATTENBERG, H. GOLD, E. PFEIL en G. WILLFANG, J. prakt. Chem. [2] **154**, 83 (1939).
186. S. BROWNSTEIN en J. PAASIVIRTA, Canad. J. Chem. **43**, 1645 (1965).
187. Dictionary of Organic Compounds, Eyre and Spottiswoode, Ltd., London, 4e druk, 1965, vol. **5**, p. 3126.
188. I. UGI, R. HUISGEN en D. PAWALLEK, Ann. **641**, 63 (1961).
189. W. H. LINNELL en S. V. VORA, J. Pharm. Pharmacol. **4**, 55 (1952); Chem. Abstr. **46**, 6605 (1952).